

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Cirugía



**Valoración de la Influencia del Trasplante Hepático en
la Fecundación y la Gestación. Experiencia del
Hospital Universitario 12 de Octubre**

TESIS DOCTORAL

Ignacio Palomo Álvarez

Madrid, 2012

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía

**Valoración de la Influencia del Trasplante Hepático en
la Fecundación y la Gestación. Experiencia del
Hospital Universitario 12 de Octubre**

TESIS DOCTORAL

Ignacio Palomo Álvarez

AUTOR: Ignacio Palomo Álvarez

TÍTULO: Valoración de la Influencia del Trasplante Hepático en la Fecundación y la Gestación. Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre.

DIRECTORES: Prof. D. Enrique Moreno González
Dr. D. Alejandro Manrique Municio
Dr. D. Carlos Jiménez Romero
Dr. D. Luis Asencio Prianes

CENTRO: Universidad Autónoma de Madrid
Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

AÑO: 2012

AGRADECIMIENTOS

Cuando se culmina un trabajo es justo dar las gracias de todo corazón a las personas, que de una forma u otra, han contribuido a que mi tesis doctoral fuera una realidad.

Quiero agradecer en primer lugar al Prof. D. Enrique Moreno por haber sido capaz de transmitirme su vocación y dedicación al paciente y a la docencia que ha demostrado a lo largo de toda su vida profesional y en concreto conmigo en el desarrollo de esta tesis.

A los Dres. D. Alejandro Manrique, D. Luis Asencio Prianes y D. Carlos Jiménez, codirectores, por su colaboración imprescindible para el desarrollo de esta tesis.

A mis padres, Clementina y Tomás, también médico, quien desde pequeño me transmitió el amor por la vida, la familia y la medicina.

Al Dr. D. Ricardo De Arrúe porque sin su inestimable ayuda y entrega, en los aspectos metodológicos estadísticos, no hubiera sido posible la realización de esta tesis.

Al Prof. D. Juan Ordás, mi maestro desde el inicio de mi carrera.

Y por último, y aunque en mi vida ocupan el primer lugar, a mi esposa Paloma y a mis hijos Gabriela, Claudia, Ignacio y la que viene en camino, con la esperanza de que alguno de ellos continúen con la vocación y la entrega tan extraordinaria que les transmitió su abuelo y ahora su padre.

1. Introducción.....	1
1.2. Situación actual y problemática al respecto del riesgo que implica la coexistencia de un trasplante de hígado y embarazo.....	2
1.1.1. Trasplante hepático. Generalidades.....	4
1.1.1.1. Indicaciones y contraindicaciones. Criterios de acceso a la lista de espera.....	5
1.1.1.2. Técnicas quirúrgicas.....	12
1.1.1.2.1. Técnica de la hepatectomía en el receptor.....	12
1.1.1.2.2. Incidencia, presentación y solución de los problemas quirúrgicos ligados a las anastomosis vículo-biliares.....	21
1.1.1.3. Agentes inmunosupresores en el trasplante hepático.....	26
1.1.1.3.1. Generalidades de los agentes inmunosupresores en el trasplante hepático.....	28
1.1.1.3.2. Glucocorticoides.....	32
1.1.1.3.3. Inhibidores de la calcineurina.....	35
(a) Ciclosporina.....	38
(b) Tacrólimus.....	40
1.1.1.3.4. Antimetabolitos.....	42
1.1.1.3.5. Inhibidores M-TOR.....	46
1.1.1.3.6. Anticuerpos antilinfocitarios.....	48
1.1.1.3.6.1 Anticuerpos policlonales.....	49
1.1.1.3.6.2 Anticuerpos monoclonales.....	50

1.1.1.4. Pautas de inmunosupresión en el paciente trasplantado hepático	55
1.1.2. La terapia inmunosupresora durante el embarazo: las opciones para la madre y el feto	57
1.1.3. Embarazo en receptoras de trasplante hepático	63
1.1.3.1 Planificación del embarazo después del trasplante hepático	64
1.1.3.1.1. Consejo preconcepcional	65
1.1.3.1.2. Tiempo de espera recomendado de retraso del embarazo tras el trasplante	67
1.1.3.2. Trasplante hepático y gestación	68
1.1.3.2.1. Complicaciones maternas	69
1.1.3.2.2. Disfunción del injerto y embarazo	71
1.1.3.2.3. Complicaciones evolutivas gestacionales después de un trasplante de hígado	75
1.1.3.2.4. Resultados obstétricos	79
1.1.3.2.5 Resultados neonatales y lactancia	80
1.1.3.2.6. Recomendaciones en mujeres trasplantadas en edad fértil	82
1.1.4. Embarazo a término en receptora de trasplante hepático en España	84
1.1.5. La función biosintética hepática y analítica sanguínea durante embarazo ...	85
2. Hipótesis de trabajo y objetivos	92
2.1. Hipótesis de trabajo	92
2.2. Objetivos	92
3. Pacientes y métodos	93
3.1. Limitaciones metodológicas de los estudios publicados en la literatura	94
3.2. Procedimientos y softwares estadísticos	97

3.2.1. Análisis de componentes principales. Limitaciones.....	98
3.3. Definición y operacionalización de las variables	101
3.4. Supuestos y limitaciones más importantes	103
3.5. Fundamentos de la metodología.....	103
3.5.1. Tipo de estudio	103
3.5.2. Población y muestra	104
3.5.3. Criterios de inclusión y exclusión	105
3.5.4. Recogida de datos.....	105
3.5.5. Aspectos éticos	105
4. Resultados.....	106
4.1 Descripción de los casos	106
4.2. Resultados descriptivos	130
4.2.1. Complicaciones maternas.....	134
4.2.2. Disfunción del Injerto durante el embarazo	145
4.2.3. Complicaciones en el recién nacido	152
4.2.4. Postposición del embarazo y anticoncepción.....	155
4.2.4.1. Comportamiento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas durante el embarazo en pacientes con TH en relación con la edad al embarazo o el intervalo de tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo.	157
4.2.4.2. Análisis de Componentes Principales (PCA).....	158
5. Discusión.....	170
6. Conclusiones.....	178
9. Referencias.....	179

Índice de Tablas

Tabla 1. Indicaciones principales para el THO ³⁵	6
Tabla 2. Contraindicaciones para el THO	8
Tabla 3. Conclusiones de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (2008).....	11
Tabla 4. Clases farmacológicas inmunosupresoras	29
Tabla 5. Mecanismos de acción inmunosupresores y efectos adversos principales.....	33
Tabla 6 Inductores/inhibidores de la citocromo P459 3A4.	36
Tabla 7 Medicamentos más comunes en la práctica médica que interactúan con la ciclosporina y/o tacrólimus.....	61
Tabla 8 Resultados obstétricos entre los receptores de trasplante hepático a partir de una selección de publicaciones.....	74
Tabla 9 Rangos de normalidad durante el embarazo para diversos parámetros ²⁰³	91
Tabla 10 Indicaciones de trasplante de hígado en la muestra.....	130
Tabla 11. Régimen inmunosupresor (tras el trasplante / durante el embarazo / mantenimiento tras el parto).....	131
Tabla 12. Pacientes con regímenes de inmunosupresión combinada.....	132
Tabla 13. Edad al inicio de la gestación y tiempo entre el trasplante y la gestación por régimen de inmunosupresión (ciclosporina o tacrólimus).....	133
Tabla 14. Tiempo de gestación por régimen de inmunosupresión (ciclosporina o tacrólimus) en pacientes que dieron a luz recién nacidos vivos.....	133
Tabla 15. Resultados obstétricos en función de la duración de la gestación.....	134
Tabla 16. Concentraciones séricas de creatinina (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	135
Tabla 17. Complicaciones durante el embarazo.....	136

Tabla 18. Tasas de complicaciones en madres con recién nacidos vivos por grupos de inmunosupresores (ciclosporina versus tacrólimus).....	137
Tabla 19. Comparación de las medianas de la edad al momento del embarazo en relación a la presencia o no de complicaciones maternas o en relación al ajuste de dosis durante el mismo	138
Tabla 20. Comparación de las medianas del tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo en relación a la presencia o no de complicaciones maternas	138
Tabla 21. Comparación de las medianas del tiempo de gestación en semanas en relación a la presencia o no de complicaciones maternas	139
Tabla 22. Concentraciones séricas de glucosa en ayunas (en mg/dL) durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	140
Tabla 23. Recuento de leucocitos/mL durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	141
Tabla 24. Recuento absoluto de neutrófilos/mL en sangre durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	142
Tabla 25. Conteo relativo de neutrófilos (%) en sangre durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	143
Tabla 26. Recuento de plaquetas × ml en sangre durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	144
Tabla 27. Significación de las correlaciones entre el tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo y el conteo de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y niveles plasmáticos de glucosa en ayunas por trimestres y al seguimiento.....	145
Tabla 28. Complicaciones durante el embarazo y reajuste de dosis de los inmunosupresores	147

Tabla 29. Concentraciones séricas de transaminasas GOT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	149
Tabla 30. Concentraciones séricas de transaminasas GPT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	150
Tabla 31. Concentraciones séricas de transaminasas GGT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	151
Tabla 32. Concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto	152
Tabla 33. Resultados de los Embarazos tras la inmunosupresión con CSA o tacrólimus	154
Tabla 34. Comparación del peso al nacer entre los grupos de pacientes nacidos vivos bajo régimen de inmunosupresión basado en CSA y basado en tacrólimus	154
Tabla 35. Duración de la anticoncepción en meses tras el trasplante (To Ac) y tiempo transcurrido (en meses) sin anticoncepción hasta el embarazo (To Ac-E).....	157
Tabla 36. Concentraciones séricas de transaminasas GOT y GPT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto.....	158
Tabla 37. Concentraciones séricas de transaminasas GGT (en U/L) y fosfatasa alcalina durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto....	159
Tabla 38. Matriz de Correlaciones	160
Tabla 39. Matrices Anti-imagen.....	161
Tabla 40. Prueba de KMO y Bartlett.....	161
Tabla 41. Varianza Total Explicada	162
Tabla 42. Comunalidades	162
Tabla 43. Matriz de componentes.....	163
Tabla 44. Matriz de Componentes Rotados.....	163

Tabla 45. Matriz de Transformación de Componentes	164
Tabla 46. Matriz de Coeficientes de Puntajes Factoriales («Component Score Coefficient Matrix»)	164
Tabla 47. Variables seleccionadas y sus puntuaciones factoriales.....	165
Tabla 48. Comparación de la incidencia de complicaciones durante el embarazo entre el NTPR (2000) y nuestra serie (HU120).....	171
Tabla 49. Comparación de los resultados del NTPR con nuestra serie (Hospital Universitario 12 de Octubre, 2011)	172
Tabla 50. Resultados obstétricos y del injerto en receptoras de trasplantes hepáticos a partir de publicaciones seleccionadas.....	173

Índice de Ilustraciones

<i>Ilustración 1- Técnica de preservación de la vena cava (piggy-back)</i>	15
<i>Ilustración 2 Preparación del ósteum de las suprahepáticas para anastomosarlas a la vena suprahepática del donante</i>	16
<i>Ilustración 3 Anastomosis portal</i>	18
<i>Ilustración 4. Reperfusión del injerto por vía portal y arterial</i>	18
<i>Ilustración 5. Técnica empleada en la extracción de trombos portales</i>	19
<i>Ilustración 6 Interposición de un injerto libre de vena yugular interna del receptor entre la vena porta del injerto y la vena mesentérica superior del receptor en un caso de trombosis total del eje espleno-portal</i>	20
<i>Ilustración 7. Punteado de Pacientes por valores de los Componentes Principales (ejes X e Y para los niveles de GGT, FA y GOT, GPT respectivamente), etiquetados de acuerdo al tiempo transcurrido en meses entre el trasplante y el embarazo</i>	166
<i>Ilustración 8. Punteado de Pacientes por valores de los Componentes Principales (ejes X e Y para los niveles de enzimas GGT, FA y GOT, GPT respectivamente), etiquetados de acuerdo a la edad en años al momento del embarazo (entre paréntesis)</i>	167

Acrónimos y Abreviaturas

AFLP:	Hígado adiposo agudo del embarazo.
ALT:	Transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa.
AST:	Aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico oxalacética sérica.
ATG:	Globulinas antitímocíticas.
AZA:	Azatioprina.
CSA:	Ciclosporina A.
FA:	Fosfatasa alcalina.
CIE	Colestáis intrahepática
FDA:	Food and Drug Administration.
IHL:	Infiltrado hepático linfocitario
FK506 o FK:	Tacrólimus.
GGT:	Gamma glutamil transferasa hepático específica.
GOT o SGOT:	Aspartato aminotransferasa o transaminasa glutámico oxalacética sérica.
GPT:	Transaminasa glutámico-pirúvica o alanina aminotransferasa.
HIV:	Virus de la inmunodeficiencia humana.
HTIE	Hipertensión inducida por el embarazo
ICD-9-CM:	Clasificación Internacional de Enfermedades. Volumen 3: contiene códigos del procedimiento (ICD-9-CM solamente)
IL:	Interleucina.
MMF:	Micofenolato mofetilo.
NTPR:	Registro Nacional de Embarazos en Trasplantes ("National Transplant Pregnancy Registry").
OKT3:	Muromonab-CD3, Orthoclone OKT3.
PCA:	Análisis de componentes principales.
FUR	Fecha de última regla
n.s.	No significativo
CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
TOR	«Target of rapamycin»: diana de rapamicina
THO:	Trasplante hepático ortotópico.
VHB:	Virus de la hepatitis B.

1. Introducción

El número de trasplantes hepáticos (TH) realizados crece cada año, los buenos resultados¹, el regreso de la fertilidad y la mejoría de la supervivencia después de un TH exitoso se traducen en un creciente número de beneficiarias en edad de procrear lo que a su vez resulta en un aumentado número de embarazos comunicados por muchos centros de trasplante.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

En los EE.UU., hay más de 3000 mujeres receptoras de un trasplante de hígado en edad de concebir.¹⁶ Desde el primer embarazo comunicado en una paciente con un trasplante hepático en el 1978, la experiencia de la hepatología y obstetricia con el manejo del embarazo en esta población se ha incrementado sustancialmente, y como hemos planteado, la literatura sugiere que la mayoría de los resultados de las gestaciones en receptoras de un trasplante hepático han sido exitosos tanto para la madre como para el bebé^{17,18}, a la par que se ha referido un riesgo incrementado de complicaciones, incluyendo prematuridad, bajo peso al nacer, hipertensión, disfunción renal¹⁷, y parto por cesárea.

Varios hechos fundamentales han definido la literatura internacional al respecto de embarazos después de un trasplante hepático. El primer informe de un embarazo exitoso en una receptora de injerto hepático sometida a tratamiento continuo de prednisona y azatioprina se publicó en 1978¹⁴, La publicación de la primera serie de embarazos posteriores a un trasplante hepático fue en 1990, por el grupo de la Universidad de Pittsburgh¹², y en 1991, se creó el "Registro Nacional de Trasplante de embarazo" (The

National Transplant Pregnancy Registry o NTPR por sus siglas en inglés) en la Thomas Jefferson University (Filadelfia, EE.UU.) con el fin de recopilar y estudiar los resultados maternos y fetales de los embarazos en las mujeres receptoras de trasplante de órganos sólidos, así como en los recién nacidos de una madre trasplantada.⁵

1.2. Situación actual y problemática al respecto del riesgo que implica la coexistencia de un trasplante de hígado y embarazo.

Si bien el embarazo tras un trasplante de hígado es posible después de los 9-12 meses¹⁹, por otro lado, no existe un claro consenso acerca del intervalo de tiempo apropiado entre el trasplante de hígado y la concepción.²⁰

El parto vaginal es la meta de cualquier embarazo en una paciente con trasplante, reservándose la cesárea para las mismas indicaciones obstétricas que cualquier embarazo. Si se elige la cesárea, la cirugía previa puede dificultar la técnica quirúrgica.²

Los resultados publicados en la literatura promueven el consenso con respecto a que las gestaciones tras un trasplante hepático se asocian generalmente con buenos resultados a pesar de observarse una mayor incidencia de complicaciones maternas y fetales⁵, tales como hipertensión, preeclampsia, insuficiencia renal, diabetes iatrogénica e infecciones bacterianas o virales en la madre, así como una mayor tendencia a la prematuridad, al bajo peso en recién nacidos y al aborto espontáneo en estas pacientes.^{21,22}

Probablemente, factores concurrentes como la insuficiencia renal o la diabetes mellitus secundaria a la corticoterapia podrían favorecer estas complicaciones, ya que se ha observado que estos dos factores son predictores de complicaciones evolutivas durante el embarazo.^{22,23}

Las admisiones anteparto, complicaciones y muertes fetales, en general son 2 a 3 veces mayores en las receptoras de aloinjertos hepáticos.²⁴ Por otro lado, las muertes maternas y la mayor parte de los resultados obstétricos adversos no difieren significativamente entre las pacientes trasplantadas y los controles²⁴, así como tampoco el rechazo agudo y la pérdida del injerto parecen estar influenciadas por el embarazo.²⁵

Si bien en 1998 no se disponía de suficiente información en humanos para establecer la seguridad de otros inmunosupresores tales como el micofenolato mofetilo o los anticuerpos monoclonales²⁶, tampoco hemos encontrado publicaciones o comunicaciones que rebatan tal seguridad. Por otro lado, parece observarse una mayor tendencia a la prematuridad, al bajo peso en recién nacidos y al aborto espontáneo en estas pacientes.^{21,22}

Todos estas publicaciones han sido ampliamente derivados de comunicaciones de casos^{14,27}, registros tales como el «National Transplantaton Pregnancy Registry»²⁸ y el «UK Transplant Pregnancy Registry»²⁹, y los estudios unicéntricos.^{9,12,17,30,31,32}

Aunque estos reportes han arrojado información valiosa a la hora de proveer orientación sobre el embarazo en pacientes trasplantadas, las mismas están limitadas en algunas circunstancias por pequeños tamaños muestrales y sesgos diversos, incluyendo sesgos

de reporte en registros voluntarios y sesgos de selección en estudios a partir de centros de referencia.²⁴

Sin embargo, los estudios de bases de datos (el National Transplant Pregnancy Registry y UK Transplant Pregnancy Registry) sufren de ciertas limitaciones metodológicas. Por otro lado, las publicaciones de series de casos presentan una visión parcial del tema. Los sesgos asociados a la observación epidemiológica, tales como la falacia de Berkson o el sesgo de seguimiento, limitan parcialmente la validez de las comunicaciones. Así mismo, en la actualidad, en España, solamente hemos localizado un estudio observacional retrospectivo sobre 3 casos de embarazos, los cuales resumen la experiencia en los últimos diez años.

1.1.1. Trasplante hepático. Generalidades

Con la realización de un trasplante hepático se consigue recuperar el estado de salud suficiente para volver a desarrollar una actividad física dentro de la normalidad.

Uno de los más notorios y aceptado efectos es el retorno de la función sexual.³³ En las mujeres en edad reproductiva, sexualmente activas, existe la posibilidad de embarazo, el cual puede resultar ensombrecido dependiendo del funcionamiento del hígado trasplantado, la existencia de enfermedad hepática recurrente, infecciones oportunistas y otras complicaciones.^{7,34}

A continuación se exponen los tópicos más relevantes acerca de la situación actual al respecto.

1.1.1.1. Indicaciones y contraindicaciones. Criterios de acceso a la lista de espera.

El trasplante hepático ortotópico puede estar indicado en una persona con enfermedad hepatobiliar progresiva e irreversible, cuando se hayan agotado otras terapéuticas, y cuya esperanza de supervivencia al año sea inferior a la del propio trasplante, además se deben cumplir una serie de criterios en cuanto a la indicación y la ausencia de contraindicaciones.³⁵

La cirrosis contabiliza más del 80% de los trasplantes realizados en adultos, y las indicaciones más importantes para el trasplante de hígado en los Estados Unidos son la hepatitis C (21%), la enfermedad hepática alcohólica (16%) y la enfermedad hepática colestásica como la cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante (17%). Otras indicaciones son la hepatitis crónica (hepatitis B, hepatitis autoinmune), enfermedades metabólicas (enfermedad de Wilson, la esteatohepatitis no alcohólica), y la insuficiencia hepática fulminante entre otras.³⁶

En España las indicaciones fundamentales se detallan en la tabla siguiente.

Tabla 1. Indicaciones principales para el THO ³⁵

Trasplante hepático en enfermedades colestásicas <ul style="list-style-type: none">○ Cirrosis biliar primaria.○ Colangitis esclerosante primaria.○ Cirrosis biliar secundaria.○ Atresia de vías biliares.
Trasplante hepático en enfermedades crónicas parenquimatosas <ul style="list-style-type: none">○ Cirrosis alcohólicas.○ Cirrosis postnecróticas (virus B, C).○ Cirrosis autoinmune.○ Cirrosis criptogénica.
Trasplante hepático en la hepatitis fulminante <ul style="list-style-type: none">○ Idiopático.○ Por virus A, B.○ Por agentes tóxicos: productos químicos o naturales (<i>Amanita phalloides</i>).
Trasplante hepático en neoplasias primarias o secundarias <ul style="list-style-type: none">○ Primarias: hepatocarcinoma, colangiocarcinoma*, hemangioendotelioma, hepatoblastoma.○ Secundarias: metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos*.
Trasplante hepático en metabolopatías
Retrasplante hepático
Misceláneas
* Indicaciones en casos muy seleccionados

Por otro lado las indicaciones principales pediátricas para el trasplante de hígado son la atresia biliar y las enfermedades metabólicas.³⁷

En general, con la mejoría en los resultados obtenidos en los últimos años las contraindicaciones absolutas son cada vez más reducidas, creciendo de este modo la lista de indicaciones de trasplante hepático.³⁷

Cada vez son menos las contraindicaciones para el trasplante, fundamentalmente debido a la mejoría de la técnica quirúrgica, a los cuidados médicos postoperatorios y al tratamiento inmunosupresor. Por otra parte, estas contraindicaciones han variado y variarán a lo largo del tiempo. Se pueden clasificar en absolutas y relativas, siempre dependiendo de cada grupo de trasplante (ver Tabla 2. Contraindicaciones para el THO).³⁵ Son situaciones que pueden impedir técnicamente el trasplante o disminuir las posibilidades de supervivencia. No obstante estas contraindicaciones dependen, en gran medida, de la experiencia del grupo de trasplante.

Tabla 2. Contraindicaciones para el THO

<p>Absolutas³⁵</p> <ul style="list-style-type: none">○ Hepatoma con metástasis a distancia.○ Enfermedad cardiopulmonar invalidante.*○ Adicción activa a drogas i.v.○ Sepsis extrahepática o hepática no controlada.○ Colangiocarcinoma (excepto protocolos controlados).○ Incapacidad para entender y colaborar en el trasplante. <p>Relativas³⁵</p> <ul style="list-style-type: none">○ PO2 basal < 60 mmHg.○ Trombosis de vena porta.○ Edad máxima en cada grupo.○ Hepatoma > 5 cm (Estadios I-II)○ Cirugía previa por hipertensión portal.○ Trombosis total del eje espleno-mesentérico-portal.○ Abstinencia alcohólica menor de 6 meses. <p>* Salvo que se realice un trasplante con el órgano insuficiente</p>
--

En los últimos años se ha realizado, como una indicación más, el trasplante hepático en los enfermos infectados por el VIH controlados, no obstante los resultados de esta modalidad se encuentran en un período de revisión y estudio con lo que esta indicación puede variar en el tiempo, debiendo limitarse a casos seleccionados.

Existen enfermedades asociadas (fundamentalmente cardiopulmonares) cuyo mal pronóstico condiciona la supervivencia, independientemente del trasplante. En algunas

de ellas, sin embargo, un trasplante combinado (hígado-pulmón o hígado-corazón) puede ser un tratamiento eficaz.³⁸

Los centros de trasplante están ofreciendo cada vez más, la posibilidad de trasplante hepático a pacientes de mayor edad cuidadosamente seleccionados y a personas infectadas del virus de inmunodeficiencia humana en ausencia del síndrome de inmunodeficiencia adquirida.³⁹ No obstante el aumento de indicaciones hace que crezca la lista de espera con menores posibilidades reales de trasplante, ya que el incremento de receptores no se acompaña, desafortunadamente, de un aumento de posibles donantes. Por este motivo, no todos los centros están de acuerdo con ampliar las posibles indicaciones para trasplante.

La edad no es una contraindicación formal en sí, pero las pacientes mayores de 70-75 años y especialmente si se trasplantan con una enfermedad hepática avanzada pueden tener mayor morbilidad y sus resultados son algo inferiores que en los receptores de menor edad.⁴⁰ Sin embargo es más importante la edad biológica que la cronológica.

En el caso del trasplante por cirrosis alcohólica, se exige un período de abstinencia de al menos 6 meses y una evaluación psiquiátrica previa, con lo cual parece haber menor tasa de recidiva del alcoholismo.³⁸ Además se debe insistir al paciente sobre necesidad de no volver a consumir alcohol ya que se perdería el injerto y lógicamente no habría más posibilidades de tratamiento.

Las contraindicaciones relativas se producen cuando existen condiciones que aumentan la morbilidad y mortalidad relacionadas al trasplante hepático, aunque de forma aislada

no lo contraindican. La coexistencia de varias de estas condiciones puede incrementar el riesgo hasta el punto de suponer una contraindicación absoluta.³⁸

El antecedente de neoplasia maligna determina una contraindicación para el trasplante hepático hasta que no se produzca la "curación oncológica" que generalmente se asocia a 5 años libre de recidiva o 2 años si la situación fuese particularmente favorable³⁸ y esto último en casos muy seleccionados.

En los pacientes con un fallo hepático fulminante, el edema cerebral incontrolable, el fracaso multiorgánico y una infección activa no controlada determinan una contraindicación para el trasplante hepático ortotópico.³⁸

Al respecto de la elección del momento de acceso a la lista de espera, cabe decir que este es uno de los aspectos del trasplante hepático de mayor variabilidad en la práctica clínica. No se ha determinado con precisión el grado de disfunción hepática que justifica el riesgo de este procedimiento ni un límite máximo de deterioro que permita la exclusión de un potencial candidato.⁴¹

El establecimiento de una puntuación mínima en la clasificación de Child-Pugh o en el sistema MELD en los pacientes con cirrosis para acceder a la lista de espera permitiría simplificar el proceso y proporcionar un respaldo frente a posibles problemas éticos y legales asociados con limitar el trasplante hepático en pacientes por debajo de una determinada puntuación. Las desventajas de adoptar una puntuación mínima para incluir a los pacientes en lista de espera son la pérdida de datos en relación con la mortalidad en lista de espera en pacientes con puntuaciones bajas, así como la imposibilidad de

realizar el trasplante en los pacientes con puntuaciones bajas que presentan complicaciones graves de la cirrosis.⁴¹

Las conclusiones de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (2008)⁴¹ con respecto al acceso al trasplante hepático y la priorización de la lista de espera se presentan en la Tabla 3:

Tabla 3. Conclusiones de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (2008)

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">– Debe haber una puntuación mínima para acceder a la lista de espera.⁴¹– Sólo deberían incluirse en lista de espera los pacientes con cirrosis descompensada con una puntuación ≥ 7 puntos en la clasificación Child-Pugh y una puntuación > 15 en el sistema MELD.⁴¹– Se recomienda la incorporación en el Registro Español de Trasplante Hepático de la clasificación de Child-Pugh (cualitativa y numérica), la puntuación MELD y el sodio sérico, tanto en el momento de incluir al paciente en la lista de espera como en el momento del trasplante.⁴¹– No deberían trasplantarse a los pacientes en situación terminal, intubados, con fallo multiorgánico u otras circunstancias que se asocien con una supervivencia estimada postrasplante inferior al 50% a los 5 años.⁴¹ |
|--|

Actualmente, no se dispone de datos para que la clasificación de Child-Pugh deje de utilizarse a favor del sistema MELD, y se recomienda que ambos modelos, con sus ventajas y limitaciones, se utilicen con objeto de poder decidir en el futuro qué método es el más conveniente en los pacientes candidatos a trasplante hepático.⁴¹

1.1.1.2. Técnicas quirúrgicas

Tanto la técnica quirúrgica de la hepatectomía en el receptor de trasplante hepático (por cirrosis hepática o por fallo hepático fulminante) como la del implante del injerto, fueron establecidos hace años, básicamente por el grupo de la Universidad de Pittsburgh. A esta técnica clásica de implante del injerto se le fueron añadiendo importantes cambios a finales de los años 80 y principios de los 90. Las principales modificaciones han tendido a una progresiva simplificación del acto quirúrgico mediante la eliminación del cortocircuito venovenoso extracorpóreo, la preservación de la vena cava retrohepática (técnica denominada piggy-back) y la realización de la colédoco-coledocostomía sin la colocación del tubo en “T” de Kehr.³⁵

1.1.1.2.1. Técnica de la hepatectomía en el receptor

Aunque la etiología, la morfología hepática, el grado de hipertensión de la circulación venosa portal, etc., son diferentes en cada paciente, la incisión y los pasos necesarios para la hepatectomía se repiten de forma protocolizada. A continuación se describirán los pasos fundamentales de la técnica quirúrgica empleada por el grupo de trasplante del Hospital 12 de Octubre.³⁵

Colocación e incisión

Se coloca al paciente en decúbito supino como en cualquier otra cirugía abdominal, con calentadores en las piernas, brazos y sin preparación ni disección venosa en el área

inguinal y axilar (ya no se maneja el circuito venovenoso extracorpóreo). Se realiza la incisión transversa derecha a nivel inmediato supraumbilical prolongada hasta seccionar el recto izquierdo y completándola con una prolongación media hasta el xifoides (incisión en “T” invertida). Otras veces, se puede aplicar la incisión llamada de “mercedes”, que no es más que una subcostal bilateral con prolongación media. En los niños se puede realizar el trasplante a través de la subcostal bilateral únicamente. No es infrecuente tener que controlar sangrados provenientes de la circulación colateral, sobre todo a nivel medio, donde se debe ligar la permeabilizada y gruesa vena umbilical.³⁵

Hepatectomía

La hipertensión portal existente, la alteración de la coagulación, la posible cirugía previa y la necesidad de disección en el retroperitoneo, condicionan que el acto quirúrgico de la hepatectomía en el receptor de trasplante hepático sea un tiempo complejo que puede conllevar importantes pérdidas hemáticas. Pese a todo ello, los modernos electro-bisturíes y una técnica cuidadosa permiten la realización de la hepatectomía con pérdidas hemáticas que rondan en promedio las 3-5 bolsas de concentrado de hematíes (con un rango desde 0 a 30-40 bolsas en los peores casos).³⁵

Para la hepatectomía se procede a la identificación, sutura y sección de los elementos del hilio hepático lo más cerca posible del hígado cirrótico. Se ligan las ramas derecha, izquierda y media de la arteria hepática, el colédoco (que se marca para una pronta localización a la hora de la anastomosis biliar) y la porta. El hígado se moviliza mediante sección de sus conexiones al retroperitoneo, de los ligamentos triangulares,

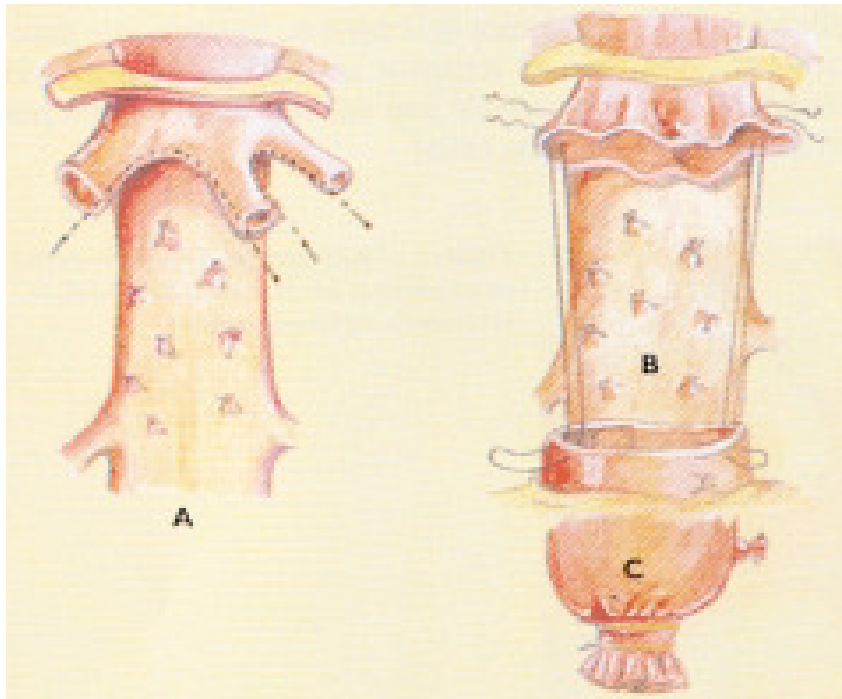
reflexiones peritoneales, y falciforme. A partir de este punto, se pueden seguir tres posibles vías.³⁵

Tanto la técnica tradicional de proceder al trasplante de Starzl⁴² con colocación sistemática de un cortocircuito venovenoso extracorpóreo mediante la canulación portal, así como la técnica que utiliza el pinzamiento de la porta, cava infrahepática y suprahepática y extracción del hígado con la cava retrohepática pero sin la utilización de cortocircuito venovenoso fueron sustituidas por la técnica más reciente⁴³, que es la de preservación de la vena cava retrohepática (técnica de piggy-back en la terminología anglosajona) descrita hace décadas por el grupo de Pittsburgh.⁴⁴

La técnica de piggy-back consiste en la hepatectomía dejando la vena cava retrohepática, una vez ligadas todas las colaterales retrohepáticas a la cava (Ilustración 1). El inconveniente consiste en la necesidad de una técnica más depurada y cuidadosa y de un tiempo quirúrgico moderadamente mayor (aunque no supera los 30-45 minutos), sobre todo si se efectúa manteniendo el flujo portal para disminuir la congestión venosa portal durante su realización. Las ventajas son dos: una anastomosis menos (el óstium de la cava infrahepática del injerto se liga o sutura) y una mayor estabilidad hemodinámica (durante la anastomosis de la cava suprahepática se conserva, si no en su totalidad, sí parte del flujo a través de la cava). La hepatectomía se completa con la preparación de la arteria del receptor, generalmente en su bifurcación con la arteria gastroduodenal, y con la hemostasia, lo más correcta posible, del retroperitoneo (electro-bisturí, bisturí de argón, compresas calientes).³⁵

En el Hospital “12 de Octubre” actualmente es la técnica de elección en el implante hepático, no habiéndose detectado en el seguimiento de los pacientes complicaciones directamente relacionadas con el procedimiento de preservación de la cava.³⁵

Ilustración 1- Técnica de preservación de la vena cava (piggy-back)



A) Seccionados los puentes entre las suprahepáticas se consigue un excelente óstium para anastomosar a la cava suprahepática del injerto. El clamp o pinza se coloca sobre el nacimiento de las suprahepáticas en la cara anterior de la cava. La cava no se pinza. La cava infrahepática del injerto se liga.³⁵



Ilustración 2 *Preparación del ósteum de las suprahepáticas para anastomosarlas a la cava suprahepática del donante.*³⁵

Técnica del implante de hígado

Se coloca el injerto en el lecho hepático rodeado de compresas heladas. El orden de las anastomosis es el siguiente: cava suprahepática, cava infrahepática (no en el caso de preservación de la cava), vena porta, arteria hepática, y vía biliar.^{45,46}

Aspectos a puntualizar:

a) En la técnica de preservación de la cava, la anastomosis de la cava suprahepática del injerto se realiza al ósteum que se consigue tras seccionar los puentes entre las tres suprahepáticas del receptor. Esto último se logra mediante la colocación de un clamp en la cara anterior de la vena cava del receptor en la salida de las tres venas suprahepáticas (Ilustración 1).

En el trasplante pediátrico (o en casos de discordancia de diámetro entre la cava del injerto y el ósteum formado en el receptor), se puede confeccionar la anastomosis con puntos entrecortados (al menos en la cara anterior) para evitar una estenosis de la anastomosis con el crecimiento. Mientras se elabora esta anastomosis, el injerto debe lavarse con al menos 300-400 cm³ de Ringer Lactato a 4 °C por vía portal para arrastrar el potasio de la solución de preservación de Wisconsin.³⁵

b) En el Hospital 12 de Octubre, como alternativa a dejar un suficiente factor de crecimiento, en ocasiones también se realiza esta anastomosis con puntos entrecortados, es decir, se procede a dar entrecortada la cara anterior para evitar la estenosis, sobre todo en el caso de los trasplantes pediátricos.³⁵ Posteriormente se realizan la anastomosis portal y arterial.

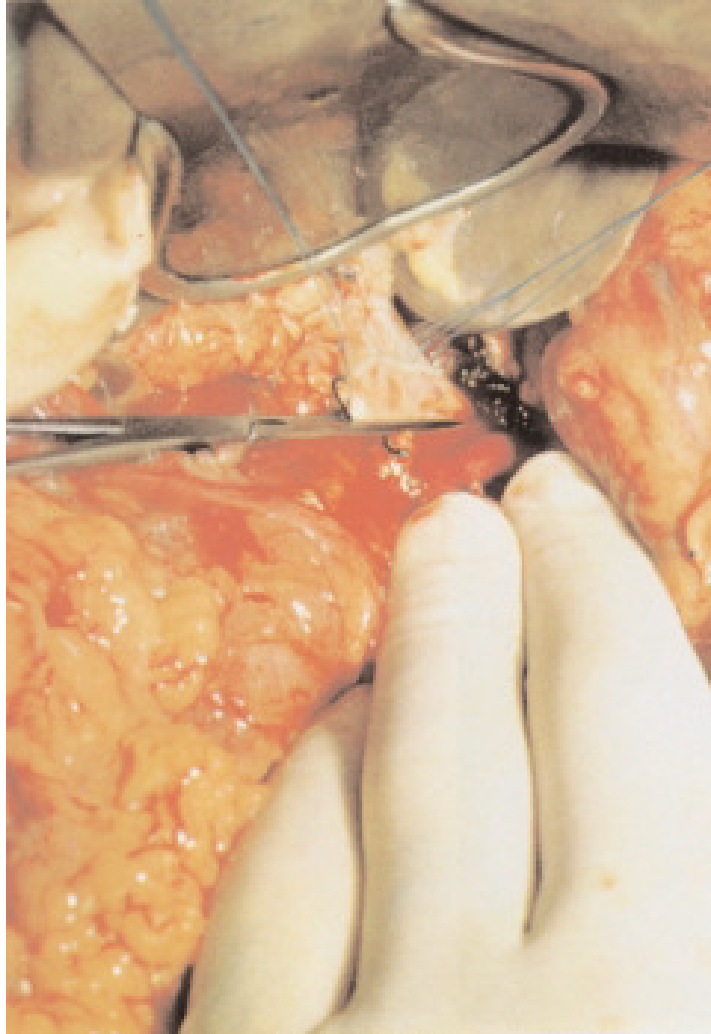


Ilustración 3 Anastomosis portal.
Confección de la cara anterior con puntos sueltos.³⁵



Ilustración 4. Reperusión del injerto por vía portal y arterial
Portal (P), arterial (A).³⁵

En los casos de trombosis de la porta, se debe proceder o a una trombectomía lo más extensa posible pero sin dañar la pared portal, buscando conseguir un adecuado flujo portal, o secundariamente a injertos de vena yugular del receptor o de vena ilíaca del donante entre la porta del injerto y el sistema portal del receptor, a nivel de la vena esplénica o mesentérica superior, (Ilustración 5, e Ilustración 6).

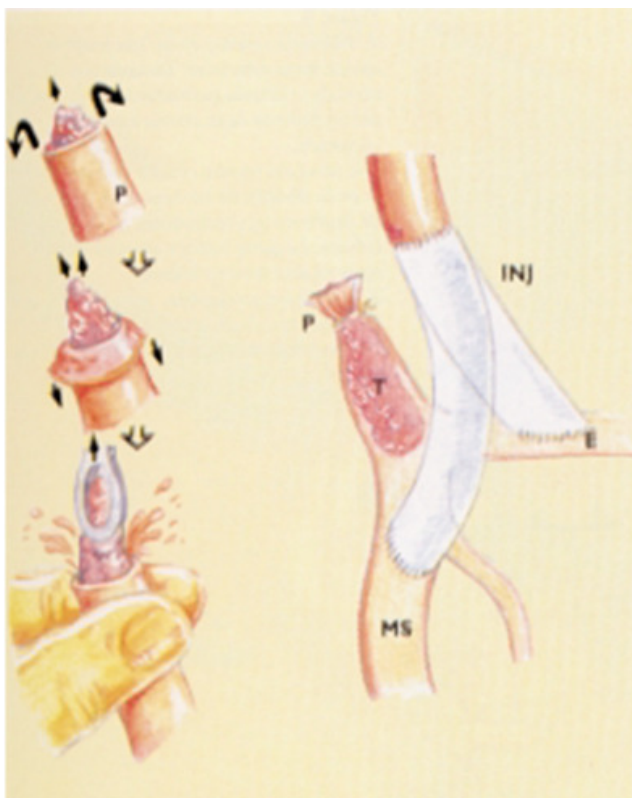


Ilustración 5. Técnica empleada en la extracción de trombos portales.

Para los casos en los que no es posible la trombectomía, se pueden emplear puentes venosos con injertos (INJ) a la vena esplénica (E) o mesentérica superior (MS).³⁵

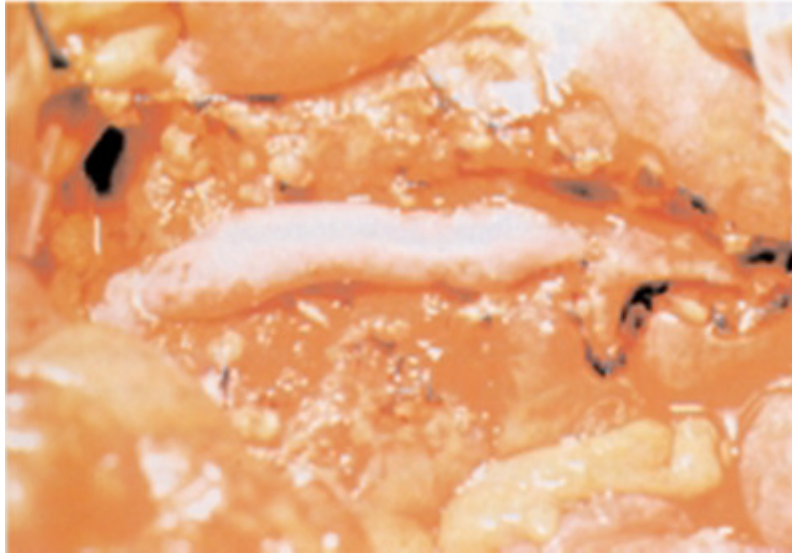


Ilustración 6 Interposición de un injerto libre de vena yugular interna del receptor entre la vena porta del injerto y la vena mesentérica superior del receptor en un caso de trombosis total del eje espleno-portal.³⁵

c) Tanto en las anastomosis anteriores como en la de la vía biliar se deberá procurar no dejar redundantes estas estructuras una vez confeccionadas (evitar acodamientos).³⁵

d) Si bien la anastomosis biliar de elección es la coledoco-coledocostomía^{47,48} término-terminal o laterolateral⁴⁹, la hepáticoyeyunostomía (H-Y) es también una excelente solución en casos de: reintervenciones sobre la vía biliar por estenosis, litiasis o cualquier otro problema que afecte a la colédoco-coledocostomía previa; discordancia severa de diámetros de colédocos donante-receptor; determinadas etiologías, como la atresia de vías biliares, colangitis esclerosante primaria o secundaria y colangiocarcinoma.³⁵

La coledoco-coledocostomía se puede realizar con o sin tutor tipo tubo en “T” de Kehr de silicona^{50,51}, dependiendo de las características del injerto y de los cabos coledocianos a anastomosar.

El trasplante se completa con una correcta hemostasia del retroperitoneo, la biopsia postreperfusión del injerto (biopsia tiempo 0) y la colocación de tres drenajes aspirativos tipo Jackson-Pratt (espacios subdiafragmáticos derecho e izquierdo y subhepático en la fosa de Morrison).³⁵

1.1.1.2.2. Incidencia, presentación y solución de los problemas quirúrgicos ligados a las anastomosis vásculo-biliares

Anastomosis de la cava suprahepática

Por el calibre que presentan, si bien son muy escasos los problemas que se derivan de la confección de estas anastomosis (no habiéndose registrado en el Hospital 12 de Octubre complicaciones relacionadas con esta anastomosis), las que se han referido, se han solucionado mediante la colocación de una prótesis expansible.⁵²

Anastomosis portal

Pueden surgir problemas de dos tipos: estenosis o trombosis.

La trombosis es una complicación poco frecuente (1-3%),^{53,54} pero habitualmente muy grave que en la mayoría de los casos requiere trasplante inmediato.⁵⁵ La actitud terapéutica depende de la forma de presentación, y su repercusión en el paciente oscila desde la observación hasta la cirugía de la hipertensión portal (cortocircuito o shunt de Warren), pasando por la esclerosis de varices, trombectomía.⁵³

En la experiencia del Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Trasplante de Órganos Abdominales, del Hospital 12 de octubre, las complicaciones asociadas a la trombosis portal han ocurrido en menos del 1%.⁵⁶ El empleo de la solución de Wisconsin, el perfeccionamiento de la técnica y una cuidadosa eliminación de la trombosis que suele tener el receptor en el momento de la hepatectomía, hacen de la trombosis portal una rara eventualidad.³⁵

Por otro lado la estenosis portal es infrecuente y su repercusión tanto clínica como bioquímica escasa. Puede tener su origen en defectos técnicos, hipoplasia portal del receptor o fibrosis reactiva periportal (fugas biliares, etc.). Una anastomosis en bisel de los cabos portales donante-receptor puede evitarla. Los puntos entrecortados en la cara anterior ha arrojado buenos resultados a la hora de evitar este problema.³⁵ Entre los tratamientos de esta complicación se encuentran la resección de la estenosis y resutura, la dilatación con balón neumático de la zona estenosada mediante la canalización intraoperatoria de una vena cólica media para alcanzar la porta, o la dilatación de la estenosis o colocación de una prótesis expansible por vía percutánea transhepática.³⁵

Anastomosis arterial

Es la anastomosis vascular más problemática y la trombosis se ha referido en el 7-42% de los trasplantes.⁵⁷

La trombosis arterial se diagnostica con eco-Doppler (sensibilidad del 91%), angio TAC y angioresonancia y se confirma definitivamente con la arteriografía⁵⁸ Algunas causas de la trombosis se conocen, otras son especulativas: elevada resistencia edematosa del injerto (casos de mala calidad del injerto, rechazo agudo grave), errores en su confección quirúrgica (disecciones de la íntima, suturas estenosantes), arteria de escaso calibre (es más frecuente en el trasplante pediátrico), necesidad de varias anastomosis o necesidad de rehacer la anastomosis.⁵⁸ El adecuado mantenimiento del cadáver, la utilización de la solución de Wisconsin, el tratamiento más eficaz del rechazo agudo precoz grave y la pericia quirúrgica, han reducido significativamente la tasa de trombosis arterial.³⁵

Su presentación puede ser muy precoz con importante repercusión clinicobioquímica (fiebre, malestar general, sepsis biliar, aumento de transaminasas y afectación del estudio de coagulación), o bien suceder más tardíamente y con atenuadas manifestaciones clínicas y bioquímicas. En el primer caso, se asocia a necrosis hepática (infartos isquémicos) y del árbol biliar (la arteria es la única vascularización biliar) que requiere retrasplante.^{57,58} Aunque es posible la reintervención precoz con intentos de repermeabilización, lo más habitual es la necesidad de retrasplante más o menos urgente por necrosis hepática o problema biliar.⁵⁸ El grupo del Hospital Universitario 12 de Octubre ha ensayado con buenos resultados la inyección de uroquinasa selectivamente

en la arteria hepática para intentar disolver el coágulo. En estos casos hay que prestar especial atención a los parámetros de coagulación del paciente y de los puntos de punción. En los casos de aparición más tardía y atenuada repercusión clínico-bioquímica, es posible el retrasplante semielectivo si la trombosis ya ha originado necrosis del hígado con formación de abscesos o grave alteración de la vía biliar con fístula o sin ella.³⁵

Anastomosis biliar

Es, sin duda, el tan reiteradamente mencionado “talón de Aquiles” del trasplante y resulta difícil bajar de las actuales tasas de complicaciones en la mayoría de los grupos de trasplante.^{47,48}

Los problemas que pueden aparecer son: fugas postrasplante inmediato, fístulas, peritonitis postretirada de tubo en “T” de Kehr, estenosis y litiasis.³⁵ Vamos a mencionar algunas características de cada caso y su solución.

Fugas postrasplante

Se origina, bien en la anastomosis coledoco-coledociana (infrecuente) o, más frecuentemente, en el punto de salida del tubo en “T”. Se drenan bien por los drenajes de Jackson-Pratt, ceden dejando el tubo despinzado y tienen escasa repercusión clínica.³⁵

Fístula

Se produce en la anastomosis coledoco-coledociana, el débito es alto, se acompaña de repercusión clínico-bioquímica y habitualmente requiere de reintervención. Se debe a problemas técnicos (dehiscencia de anastomosis) o trombosis arterial con isquemia, o necrosis de extremo anastomótico del donante.³⁵

Peritonitis postretirada del tubo en “T”

Sucede inmediatamente después de retirar el tubo en “T” al cuarto mes postrasplante. El paciente refiere la aparición de un súbito dolor en el hipocondrio derecho que en pocas horas se generaliza por todo el abdomen. Aparece defensa abdominal, fiebre, malestar general, leucocitosis y alteración colestásica del perfil hepático. Se origina por desinserción del trayecto del tubo en su unión a la pared abdominal. Se puede evitar retirando el tubo al menos al cuarto mes postrasplante y sacando el tubo en un trayecto subhepático lo más corto posible (y no libre entre asas). El tratamiento es quirúrgico y consiste en la ligadura del trayecto desinsertado lo más próximo posible al colédoco.⁴⁸

Estenosis

No es una complicación infrecuente y suele suceder por problemas técnicos (sutura mal confeccionada), fístula posterior tratada conservadoramente y posterior cicatrización, isquémicos (trombosis arteriales), lesiones de preservación (elevados tiempos de isquemia fría) o inmunológico (rechazo crónico).

Es posible manejarlas inicialmente con técnicas conservadoras de radiología intervencionista (dilatación percutánea transhepática) o mediante CPRE y dilatación. Cuando la estenosis afecta a la anastomosis biliar, aunque se pueden resolver con las técnicas anteriores, lo habitual es que estos pacientes requieran finalmente reconversión a hepaticoyeyunostomía sobre asa en “Y” de Roux.³⁵

Litiasis

La litiasis del colédoco es poco frecuente (<2%). Se asocia al depósito de ciclosporina en los puntos de sutura, cambios en la composición de la bilis o estados de hiperbilirrubinemia mantenidos, pudiendo actuar como coadyuvante la estenosis de la vía biliar.

El tratamiento puede ser endoscópico (CPRE, papilotomía y extracción transduodenal) o, más frecuentemente, quirúrgico y reconversión a hepaticoyeyunostomía.³⁵

1.1.1.3. Agentes inmunosupresores en el trasplante hepático

La evolución de los agentes inmunosupresores se ha traducido en el disfrute de una vida larga y productiva en muchos pacientes después del trasplante; sin embargo, el utilizar simplemente el mismo régimen para todos los pacientes hepáticos, es probable que no produzca los mejores resultados.

En última instancia, se debería lograr un equilibrio óptimo de eficacia, con efectos adversos para cada paciente individual.⁵⁹

La selección de los agentes inmunosupresores no es fácil o universalmente aplicable. El objetivo del tratamiento es preservar la función del injerto sin necesidad de crear un ambiente propicio para el aumento de las infecciones, infecciones virales recurrentes, y tumores malignos recurrentes o de novo. El objetivo final sigue siendo encontrar el equilibrio entre la preservación de la función del injerto y la optimización de la inmunosupresión mientras se minimizan las toxicidades.⁵⁹

El trasplante hepático es el tratamiento de elección en pacientes seleccionados con enfermedad hepática terminal. Mediante el uso de agentes inmunosupresores selectivos, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes tras el trasplante hepático ha mejorado notablemente durante la última década, con una tasa de supervivencia del injerto que ya supera el 80%.^{60,61,62}

En general, los objetivos de la inmunosupresión en el trasplante de órganos sólidos son los de prevenir el rechazo del injerto, optimizar la función del aloinjerto, prolongar la supervivencia de los pacientes, y mejorar la calidad de vida de los mismos. El énfasis de la terapia inmunosupresora se ha desplazado de la prevención del rechazo a equilibrar las tasas aceptables del mismo con efectos adversos tolerables de los agentes inmunosupresores.⁶³

No existe un protocolo universal de inmunosupresores para todos los pacientes. La selección apropiada de los agentes inmunosupresores evita o minimiza los efectos adversos.⁶⁴ Por ejemplo, los pacientes con insuficiencia renal pueden experimentar un empeoramiento de la función renal con determinados agentes inmunosupresores en particular. Debido a la conocida toxicidad renal asociada a los inhibidores de la calcineurina, los pacientes con insuficiencia renal deben ser considerados para los regímenes libres de inhibidores de calcineurina («calcineurin-sparing protocols»)^{65,66} Además, se ha demostrado que los inhibidores de la calcineurina pueden promover directamente el crecimiento tumoral mientras que el sirolimus puede tener propiedades antitumorales potenciales.^{67,68} Los corticoides y los regímenes basados en los inhibidores de la calcineurina se han asociado con el desarrollo de diabetes. Es por esto que, pacientes seleccionados pueden ser considerados para agentes inmunosupresores alternativos.⁶⁹

1.1.1.3.1. Generalidades de los agentes inmunosupresores en el trasplante hepático

Hay varios tipos farmacológicos de inmunosupresores (Tabla 4). El tratamiento inmunosupresor puede dividirse en dos fases, la inducción y el mantenimiento. Los agentes de inducción son medicamentos potentes utilizados en el momento del trasplante, y generalmente consisten en anticuerpos monoclonales o policlonales. La terapia de mantenimiento se administra después del trasplante, normalmente durante la vida del órgano trasplantado. El mantenimiento de la terapia inmunosupresora a menudo consiste en un régimen de varios fármacos compuestos de agentes que actúan simultáneamente en diferentes niveles de la cascada inmune.^{63,70}

Tabla 4. Clases farmacológicas inmunosupresoras

Clases farmacológicas	Agentes
Inhibidores de la calcineurina	– ciclosporina, tacrólimus
Inhibidores mTOR	– sirolimus, everolimus
Antiproliferativos	– azatioprina, micofelonato mofetil
Anticuerpos monoclonales	– anticuerpos monoclonales anti-CD3 (muromonab-CD3) – anticuerpos monoclonales anti-CD52 humano (alemtuzumab) – anticuerpos monoclonales antireceptor de IL-2 humanizados: (daclizumab), quiméricos: (basiliximab)
Corticosteroides	– prednisona, hidrocortisona
Anticuerpos anti-célula-T policlonales	– globulina antitimocítica (ATG) – globulina antilinfocítica (ALG)

Históricamente, la terapia de inducción ha sido descrita en términos del uso de anticuerpos monoclonales como el anti-CD3 (muromonab CD3) o anticuerpos policlonales como la globulina antitimocítica de caballo (equina). El objetivo de la terapia de inducción es reducir al mínimo el riesgo de rechazo o evitar la toxicidad asociada por otros inmunosupresores, en particular durante el período postrasplante inicial⁷¹ Debido a que los antagonistas del receptor de interleucina 2 (basiliximab, daclizumab) se toleran mejor que cualquier otro agente que agotan las células T, su uso ha aumentado en los últimos años.^{72,73}

Solamente en la última década, se ha incrementado el uso general de la inmunosupresión de inducción en pacientes con trasplante hepático. La tasa de inmunosupresión de inducción para los receptores de hígado ha aumentado constantemente desde 1997, cuando era del 7%, frente al 21% durante los años 2003 y 2004.⁷⁴ La tendencia de selección de inducción mediante anticuerpos continua a favor de la clase de anticuerpos monoclonales anti-receptor IL-2 (basiliximab y daclizumab), los cuales representan un total del 11% del uso total de esta clase de agentes inmunosupresores. Estos agentes previenen el rechazo mediante el bloqueo de la IL-2 mediada por activación de células T y no por el agotamiento de las células T, tienen efectos adversos mínimos, y son bien tolerados.⁷⁴

La terapia de inducción, mediante agentes que deplecionan las células T, se inicia inmediatamente después del trasplante y se continúa durante 7 a 14 días, mientras que la inducción con los antagonistas de los receptores de la interleucina-2-se administra en el momento del trasplante, y una vez más durante la primera semana después del trasplante. Las estrategias de inducción permiten una demora en la iniciación de los inhibidores de la calcineurina por un número determinado de días o hasta que la creatinina sérica alcanza el nivel deseado. Además, la terapia de inducción permite también reducir al mínimo la exposición a los bloqueadores de la calcineurina (reduciendo dosis diaria mg / kg y los niveles correspondientes, economizando calcineurina) durante el período postoperatorio inmediato. Durante esta fase, los antiproliferativos (azatioprina, micofenolato) y los corticosteroides suelen administrarse conjuntamente con un agente de inducción. Hacia el final de la terapia de inducción, o cuando se alcanza la creatinina sérica deseada, la segunda fase de inmunosupresores con la terapia de mantenimiento puede ser iniciada. Esto se hace ya sea agregando un

inhibidor de la calcineurina o aumentando la dosis del anticalcineurínico existente, y valorándolo de acuerdo al nivel deseado.⁵⁹

La terapia de mantenimiento se administra después del trasplante para conservar la función del injerto, por lo general, para todo el resto de la vida del órgano trasplantado. Actualmente la terapia de mantenimiento inmunosupresora en el trasplante hepático se compone principalmente de un régimen basado en tacrólimus (tacrólimus, ácido micofenólico y prednisona), mientras que el régimen inmunosupresor basado en ciclosporina (ciclosporina, azatioprina o ácido micofenólico y prednisona) fue utilizado sobre todo hasta finales de 1990.⁵⁹

A medida que los pacientes alcanzan una función hepática adecuada y permanecen libres del rechazo agudo mediado por las células T posterior a los 6 meses después del trasplante, la terapia de mantenimiento puede ser adaptada o reducida, en base a las necesidades específicas del paciente o alterada a consecuencia de un efecto adverso. Como opciones adicionales para el tratamiento de mantenimiento se incluyen la doble terapia con medicamentos (tacrólimus o ciclosporina y prednisona; tacrólimus o ciclosporina, más ácido micofenólico, el ácido micofenólico y prednisona), o en algunos casos la monoterapia (principalmente con tacrólimus). El desarrollo de insuficiencia renal después del trasplante de hígado es un factor de mal pronóstico con una mortalidad elevada, oscilando entre el 44% y el 50%.⁷⁵ Una selección de pacientes con insuficiencia renal debe ser considerada para los regímenes libres de inhibidores de calcineurina.^{65,66}

1.1.1.3.2. Glucocorticoides

Los glucocorticoides se utilizan durante la inmunosupresión estándar inicial en los pacientes sometidos a trasplante de hígado. Los corticosteroides tienen una amplia gama de propiedades inmunosupresoras incluyendo sus efectos en la presentación de antígenos por las células dendríticas, induciendo una disminución en la circulación de linfocitos T CD4 +, e inhibiendo la activación de los linfocitos dependientes de la IL-1 al disminuir la transcripción de IL-1^{64,76}. Los glucocorticoides se asocian a efectos adversos importantes, los cuales se muestran en la Tabla 5.⁷⁷ Además, a altas dosis tienen un efecto citotóxico directo sobre las células en proliferación.⁷⁸

Tabla 5. Mecanismos de acción inmunosupresores y efectos adversos principales

Agente	Mecanismo de acción	Efectos adversos principales
Prednisona	Suprime la actividad de leucocitos, macrófagos, y células T citotóxicas. Disminuye las citoquinas, prostaglandinas, y leucotrienos.	Hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa, anormalidades óseas, úlceras pépticas, supresión adrenal, desórdenes psiquiátricos, infección, cataratas, osteoporosis, manifestaciones cushinoides, retención de Na ⁺ , insomnio, necrosis avascular, mala cicatrización de heridas.
Ciclosporina	Inactiva la calcineurina, disminuye la producción de IL-2, inhibe la activación de células T.	Hipertensión, insuficiencia renal, neurotoxicidad (alucinaciones, confusión, convulsiones, neuropatía), hiperlipidemia, hirsutismo, hiperplasia gingival, resistencia a la insulina.
Tacrolimus	Inactiva la calcineurina, disminuye la producción de IL-2, inhibe la activación de células T.	Hipertensión, insuficiencia renal, resistencia a la insulina, neuropatía, diarrea, hiperlipidemia.
Azatioprina	Inhibe la producción de adenosina y guanina. Inhibe la síntesis de DNA y RNA en células rápidamente proliferativas.	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatitis, colestasis.
Micofenolato mofetil	Inhibe selectivamente la producción de inosina monofosfato deshidrogenasa, inhibiendo por lo tanto la síntesis de novo de purinas, previniendo la proliferación de células B y T.	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, efectos gastrointestinales adversos (diarrea, pirosis), PML, linfomas.
Sirolimus, everolimus	Inhibe la replicación de células T por mTOR («target of rapamicina»).	Leucopenia, trombocitopenia, dislipidemia, proteinuria, edema periférico, toxicidad pulmonar, neumonitis intersticial, BOOP, cicatrización retrasada de las heridas.

Abreviaturas: BOOP, bronquiolitis obliterante con neumonía organizada; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

Se usan fundamentalmente en la fase de inducción junto a la CSA o FK506 como inmunosupresión primaria y como tratamiento del rechazo agudo a dosis altas. También se usan en la fase de mantenimiento a bajas dosis.⁷⁸

La principal preocupación con el uso de corticosteroides es la aceleración de la recidiva de la hepatitis C.⁷⁹ Sin embargo, esto no se evidencia con dosis bajas, que se disminuyen gradualmente.⁸⁰ Estudios recientes sugieren que dosis bajas de esteroides puedan ser utilizadas con eficacia tempranamente y, con la reducción gradual, puedan ser utilizadas sin incrementar la fibrosis relacionada con una nueva reinfección de la hepatitis C.⁸¹

Los regímenes libres de esteroides aparentan ser beneficiosos en términos de una reducción de la hipertensión, del colesterol y del riesgo de infección por citomegalovirus, y se asocian con la disminución de la recurrencia de la hepatitis C.^{82,83}
84,85

Es importante conocer que a altas dosis, como tratamiento del rechazo, se aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y por patógenos oportunistas, como hongos, CMV y *Pneumocystis carini*, algo que se deberá contemplar para plantear una profilaxis farmacológica adecuada.⁷⁸

En este tenor, otros investigadores también han referido que los regímenes libres de esteroides han demostrado ventajas en términos de una menor incidencia en el desarrollo de diabetes mellitus de novo, de la infección por citomegalovirus, de la recurrencia del virus de la hepatitis C, y del control de los niveles de colesterol.⁸⁶ La mayoría de los centros de trasplante de hígado disminuyen rápidamente las dosis o evitan por completo los glucocorticoides.⁸⁷

Los efectos secundarios son bien conocidos: metabólicos (diabetes, hiperlipemia, obesidad), gastrointestinales (enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis aguda, perforación del colon), cardiovasculares (hipertensión arterial), musculoesqueléticos (necrosis aséptica de la cabeza femoral, miopatía, osteoporosis), oftalmológicos (cataratas, glaucoma), dermatológicos (acné), infecciones, trastornos psiquiátricos (psicosis, labilidad emocional), retraso del crecimiento en niños, cambios morfológicos: aspecto cushingoide, defecto en la cicatrización.⁷⁸

1.1.1.3.3. Inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina son actualmente la piedra angular de la mayoría de los regímenes inmunosupresores para evitar el rechazo del injerto. La ciclosporina y el tacrólimus inhiben la activación de células T mediada por IL-2 y la proliferación de linfocitos mediante la unión con sus respectivas proteínas intracelulares obligatorias, la ciclofilina, o receptores de unión FK. Este complejo fármaco-proteína inhibe la actividad de la fosfatasa de la calcineurina, lo que resulta en una disminución de la transcripción de IL-2.^{63,64} Tanto la ciclosporina como el tacrólimus se metabolizan principalmente por el sistema citocromo P450 en el hígado y tienen un gran potencial en término de interacciones farmacológicas. El uso concomitante de fármacos (por ejemplo, fluconazol, diltiazem) o alimentos (por ejemplo, el pomelo) que inducen o inhiben el sistema P450 puede alterar significativamente los niveles de inhibidores de la calcineurina, por lo que se requiere de una cuidadosa monitorización de los niveles del fármaco (Tabla 6).⁷⁷

Tabla 6 Inductores/inhibidores de la citocromo P459 3A4.

Inhibidores (inicio inmediato)			
Antibióticos	Antimicóticos	Calcio bloqueantes	Otros
eritromicina	fluconazol	diltiazem	amiodarona
claritromicina	itraconazol	verapamil	cannabinoides
norfloxacina	ketoconazol		cimetidina
metronidazol	voriconazol		pomelo
Inductores (lentos, proceso dependiente de tiempo)			
Antiepilépticos	Antituberculosos	Otros	
carbamazepina	rifampicina	dexametasona	
fenitoína	isoniacida	griseofulvina	
fenobarbital/ primidona			

Los inhibidores de la calcineurina poseen un amplio rango de efectos tóxicos, muchos de los cuales son dosis-dependientes (Tabla 5).^{61, 88,89} Los efectos neurológicos de los inhibidores de la calcineurina son generalmente dosis-dependiente y varían desde síntomas leves, tales como temblores, parestesias y dolor de cabeza, a síntomas severos, tales como confusión convulsiones agitación, alucinaciones o psicosis manifiesta, y leucoencefalopatía.^{90,91,92,93} La aparición de los síntomas neurológicos en estos pacientes está relacionada con los niveles séricos de creatinina^{94, 95}

La nefrotoxicidad requiere un manejo cuidadoso. La ciclosporina y el tacrólimus producen una vasoconstricción renal mediada por calcio, reversible y dosis-dependiente, por la que afecta particularmente a las arteriolas aferentes. La vasoconstricción renal inducida por ciclosporina / tacrólimus puede manifestarse clínicamente como retraso en

la recuperación renal en pacientes hepatorreales o elevaciones transitorias de la creatinina sérica, la cual es difícil de diferenciar de otras causas de disfunción renal. La gestión de este tipo de nefrotoxicidad a menudo incluye una reducción de la dosis del inhibidor de la calcineurina o la adición de agentes protectores renales como los bloqueadores de los canales de calcio. La fibrosis crónica, intersticial se observa con frecuencia en los riñones nativos de pacientes que reciben tratamiento crónico con inhibidores de la calcineurina. Es rara la microangiopatía trombótica como una forma distinta de toxicidad vascular inducida por los inhibidores de la calcineurina. Este síndrome es similar al síndrome urémico hemolítico y se asocia con mala función renal, a no ser que se lleve a cabo una intervención médica agresiva. Las estrategias actuales de gestión pueden incluir cambiar la terapia inmunosupresora de mantenimiento a los inhibidores de la vía de señalización de TOR («target of rapamycin» o diana de rapamicina) y/o ácido micofenólico, o monoterapia con inhibidores de TOR o con ácido micofenólico.⁹⁶

Otra característica importante de los inhibidores de la calcineurina es su interacción con el factor de crecimiento transformante- β («transforming growth factor- β » o TGF- β), una citoquina que aumenta el desarrollo de fibrosis y promueve la invasión de células tumorales.⁹⁷ La transcripción del factor de crecimiento transformante- β se incrementa con el uso de inhibidores de la calcineurina, lo cual es motivo de preocupación, dada la posibilidad de recurrencia del carcinoma hepatocelular o la aparición de trastornos linfoproliferativos postrasplante. Los resultados de estudios retrospectivos han sugerido que la introducción de la ciclosporina como agente inmunosupresor en la década de 1980 se asoció con una mayor incidencia de trastorno linfoproliferativo postrasplante.⁹⁸

⁹⁹ Informes más recientes de trasplante de órganos sólidos sugieren que el uso de

tacrólimus en lugar de la ciclosporina está asociado con un riesgo 2 - 5 veces mayor de desarrollar un trastorno linfoproliferativo postrasplante, sin embargo, la incidencia sigue siendo muy rara.¹⁰⁰

Otro atributo potencial de los inhibidores de la calcineurina es el desarrollo de la reinfección por virus de la hepatitis C. En este tenor, Firpi RJ et al. (2006)¹⁰¹ sugirieron que la asociación con una nueva infección de hepatitis C es mayor para el tacrólimus que para la ciclosporina.¹⁰¹ Además, la ciclosporina muestra algunos efectos antivirales in vitro.^{102,103} Sin embargo, los resultados de un reciente meta-análisis no han confirmado el efecto diferencial sobre la reinfección con el virus de la hepatitis C por parte de los diferentes inhibidores de la calcineurina.¹⁰⁴

(a) Ciclosporina

La ciclosporina se trata de un polipéptido cíclico producido por un hongo, el *Tolypocladium inflatum* Gams. Actúa uniéndose a un receptor intracelular, la ciclofilina, para formar un complejo activo que se une e inhibe la actividad fosfatasa de la calcineurina, la cual a su vez participa en el control de la transcripción de RNA para la síntesis de citoquinas (fundamentalmente IL-2, IFN- γ α -TNF). Así se inhibe la proliferación de las células T, base de la inmunidad de tipo celular, que es la que produce el rechazo de los injertos. No afecta a los mecanismos inespecíficos inmunitarios, ni provoca depresión medular, por lo que mantiene indemne la capacidad de defensa frente a bacterias y la mayoría de los gérmenes.⁷⁸

En cuanto a su farmacocinética, la biodisponibilidad de la forma oral es muy variable ya que es una sustancia insoluble en agua y requiere de la presencia de bilis para poder disolverse y absorberse.⁷⁸

La ciclosporina neoral es una nueva formulación en forma de microemulsión que facilita la dispersión de las moléculas lipofílicas en el intestino y mejora sensiblemente la absorción, independiente de la bilis y que no se ve interferida por los alimentos.⁷⁸

Su metabolismo es fundamentalmente hepático, a través del sistema enzimático citocromo P-450 III-A. Es por ello que numerosos medicamentos que utilizan la vía del sistema citocromo P-450 interfieren en la metabolización de la CSA, aumentando (rifampicina, barbitúricos y otros) o disminuyendo (diltiazem, eritromicina y otros) su metabolización.

En cuanto a sus indicaciones, la ciclosporina se usa desde el primer día del trasplante, sola o en asociación con otros fármacos inmunosupresores.⁷⁸

Un apartado importante en el manejo de este fármaco es el que hace referencia a su monitorización. Precisamente en este campo se han conseguido recientes mejoras que surgieron del análisis de la farmacocinética y absorción de la ciclosporina A. Se ha demostrado que las concentraciones de ciclosporina A a las dos horas de la ingesta (C2) es más eficaz que la clásica determinación a las 12 horas de la última dosis (CO), para disminuir la incidencia y gravedad del rechazo agudo después del trasplante hepático.⁷⁸

Los efectos secundarios más frecuentes son: renales (nefrotoxicidad, hiperpotasemia, acidosis metabólica), hepáticos (colestasis, ictericia), gastrointestinales (pancreatitis, colelitiasis), dermatológicos (hirsutismo), neurológicos (temblor, parestesias, convulsiones), cardiovasculares (hipertensión arterial), neoplasias (linfomas), metabólicos (hiperuricemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia), hematológicos (trombocitopenia), dentales (hiperplasia gingival).⁷⁸

(b) Tacrólimus

El FK506 o tacrólimus es un macrólido derivado del hongo *Streptomyces tsukubaensis*. Su mecanismo de acción es similar a la ciclosporina, pero de 10 a 100 veces más potente.

Actúa formando un complejo con una inmunofilina específica (FKBP) que es capaz de bloquear la actividad fosfatasa de la calcineurina, bloqueando así el factor de transcripción responsable de la síntesis de citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, TNF, INF). De este modo se inhibe la activación y proliferación de las células T y la síntesis de linfocitos T citotóxicos. También frena el crecimiento y diferenciación de células B, al interferir la expresión de receptores de IL-4 y la síntesis de IL-5.⁷⁸

Su absorción se realiza en el tracto digestivo alto y es independiente del flujo biliar. Los alimentos interfieren con su absorción, por lo que debe tomarse con el estómago vacío, una hora antes o bien 2-3 horas después de las comidas.⁷⁸

Existe una buena correlación entre el área bajo la curva y los niveles valle predosis, por lo que la determinación de los niveles es un buen método para monitorizar el fármaco. Su metabolismo es fundamentalmente hepático, por esto, de modo similar a lo que ocurre con la ciclosporina, numerosos fármacos interfieren en su metabolización.⁷⁸

Diversos estudios que han comparado el FK frente a la CSA han demostrado que el FK disminuye de manera significativa los episodios de rechazo crónico, sin existir entre ambos fármacos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto al año de seguimiento, si bien es cierto que alrededor del 15% de pacientes del grupo de ciclosporina eran rescatados con tacrólimus debido a rechazos resistentes. Los últimos estudios que comparan FK con ciclosporina neoral, administrados ambos por vía oral desde el postrasplante inmediato, no muestran diferencias significativas en cuanto a la incidencia de rechazos agudos y la incidencia de rechazos refractarios o crónicos entre ambos fármacos.⁷⁸

Dada su similitud con la CSA en su mecanismo de acción, los efectos adversos son similares: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, intolerancia hidrocarbonada e hipertensión. Otros menos frecuentes son: prurito, alopecia, hiperpotasemia y trastornos digestivos. Sin embargo, al tener mayor potencia inmunosupresora, a dosis muy bajas resulta efectivo y menos tóxico. Además, no provoca hirsutismo ni cambios faciales.⁷⁸

1.1.1.3.4. Antimetabolitos

La azatioprina y el ácido micofenólico (ácido micofenólico, micofenolato mofetil o MMF, o con recubrimiento entérico) impiden la expansión de células T activadas y células B, las cuales inducen las lesiones mediadas por inmunidad.¹⁰⁵

La principal ventaja de utilizar este grupo de agentes inmunosupresores es la ausencia de impacto en la función renal.¹⁰⁶

(a) Azatioprina

La azatioprina, un análogo de la purina, se metaboliza en el hígado a su principio activo, la 6-mercaptopurina, que inhibe la producción de adenosina y guanina, lo cual inhibe la síntesis de ADN y la de ARN en las células T que proliferan rápidamente.

Los ácidos micofenólicos son potentes inhibidores no competitivos de la inosina monofosfato deshidrogenasa, una enzima necesaria para la síntesis de la guanina, un nucleótido de purina. La inhibición de la vía de la inosina monofosfato deshidrogenasa resulta en el bloqueo selectivo de la proliferación de linfocitos T y B, lo que ofrece una oportunidad única para reducir los procesos de rechazo tanto agudo como crónico.¹⁰⁵

Se usa en la fase de inducción en combinación con la CSA o FK506 y también como tercer fármaco en los protocolos de doble terapia, fundamentalmente en los casos de

neurotoxicidad por CSA o FK506. Como fármaco único no es útil en el rechazo agudo.⁷⁸

La acción de la azatioprina es inespecífica, pues actúa sobre todas las células en división, como son las células hematopoyéticas y digestivas, lo cual tiene mucho que ver con sus efectos secundarios: depresión medular (leucopenia, anemia, trombocitopenia, eritropoyesis megaloblástica) y trastornos digestivos (pancreatitis aguda). Pueden ocasionar también: reacción de hipersensibilidad (artritis, nefritis intersticial aguda, alteración hepatobiliar, neumonitis), toxicidad hepática (colestasis, ictericia, enfermedad veno-oclusiva hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis fibrosante colostática), aumento de la incidencia de neoplasias (linfoproliferativas fundamentalmente), susceptibilidad aumentada a las infecciones (CMV), dérmicas (alopecia).⁷⁸

La azatioprina se está dejando de utilizar por la aparición de nuevos inmunosupresores más potentes, como el FK506 o la CSA neoral, que son efectivos a dosis menores y con menor toxicidad. También se ha introducido el uso de un nuevo antimetabolito más selectivo sobre los linfocitos, el ácido micofenólico, que mejora la acción de la azatioprina.⁷⁸

(b) Micofenolato mofetil

Estudios recientes sugieren que el ácido micofenólico puede ser superior a la azatioprina, y que el uso de ácido micofenólico ha reemplazado a la azatioprina en muchos centros.^{107,108}

La principal ventaja del ácido micofenólico sobre la azatioprina es que presenta un efecto relativamente selectivo en la activación de los linfocitos. El ácido micofenólico actúa afectando de forma selectiva la vía de novo para la síntesis de purinas, mientras que la azatioprina no es selectiva. Esta especificidad se cree que reduce los efectos adversos del ácido micofenólico en comparación con la azatioprina, mientras se mantiene una eficacia superior.^{109,110}

El ácido micofenólico pueden tener actividad antiviral contra el virus de la hepatitis C.^{109,111,112,113,114,115}

Debido a la potencia inmunosupresora del ácido micofenólico, éste puede ayudar a reducir la nefrotoxicidad relacionada con el inhibidor de la calcineurina evitando la utilización, o al menos reduciendo la dosis de este último. La capacidad del ácido micofenólico para ayudar a reducir los efectos adversos de otros agentes inmunosupresores, particularmente la nefrotoxicidad asociada a ciclosporina, es prometedora y permitiría la minimización de la dosis del inhibidor de la calcineurina para preservar mejor la función renal.^{107,116,117,118}

Los efectos adversos predominantes del ácido micofenólico se relacionan con trastornos gastrointestinales y la supresión de la médula ósea. La diarrea es el efecto adverso dosis-limitante más frecuente. A menudo se cambia la dosificación del ácido micofenólico de dos veces al día a 4 veces al día para reducir los efectos adversos gastrointestinales.¹⁰⁶

Otras posibles asociaciones adversas incluyen infecciones por citomegalovirus, virus del herpes simple, y *Candida*, y raramente una leucoencefalopatía multifocal progresiva^{119,120,121,122,123,124}. Sin embargo, con la implementación de la profilaxis antiviral basada en el ganciclovir y la profilaxis antimicótica basada en los fármacos triazólicos (por ejemplo, fluconazol), generalmente se previenen estas infecciones.

El uso de micofenolato de mofetilo en pacientes embarazadas incrementa el riesgo de abortos espontáneos durante el primer trimestre así como también han sido reportadas graves malformaciones congénitas.⁵⁹

Se trata de un etil éster del ácido micofenólico. Inhibe la síntesis *de novo* de las purinas (guanosina y adenosina). Su acción es más específica sobre los linfocitos T y B, que sobre el resto de células en división, lo que lo hace más selectivo que la azatioprina. También inhibe los linfocitos B, disminuyendo la producción de anticuerpos y es un fármaco antiproliferativo, lo que lo hace interesante en el tratamiento del rechazo de tipo vascular y del rechazo crónico (disminuye el rechazo agudo, inhibe la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos e inhibe la proliferación de las células musculares lisas).⁷⁸

Posee una biodisponibilidad oral superior al 90% y, tras su absorción, el éster es hidrolizado, liberándose ácido micofenólico, que es el principio activo. Su eliminación es principalmente renal y, aunque se acumula en la insuficiencia renal, no parece producir efectos nocivos. Presenta también circulación enterohepática, consiguiendo, a través de este mecanismo, mantener niveles terapéuticos durante las 12 horas siguientes a su administración.⁷⁸

Se utiliza en la prevención del rechazo agudo, siendo útil también en el tratamiento del rechazo agudo corticorresistente y podría tener un papel en la prevención del rechazo crónico. Se le considera un buen sustitutivo de la azatioprina en la terapia de inducción, habiéndose objetivado en diversos estudios su eficacia en el descenso de la tasa de rechazo agudo. Parece ser una interesante alternativa a la CSA o al FK en el caso de nefrotoxicidad por estos fármacos. Sus efectos secundarios más frecuentes afectan al tracto gastrointestinal (dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea). Puede provocar leucopenia, anemia y trombocitopenia. Los efectos adversos son dependientes de la dosis y suelen desaparecer reduciéndola. No es nefrotóxico ni hepatotóxico.⁷⁸

1.1.1.3.5. Inhibidores M-TOR

Se trata de un fármaco obtenido a partir del hongo *Streptomyces hygroscopicus*.⁷⁸

El sirolimus (rapamicina) ejerce su efecto inmunosupresor mediante la inhibición de mTOR (la diana de la rapamicina en mamíferos). La inhibición de mTOR causa la detención de la fase G1 a la fase S del ciclo de replicación celular y disminuye la señalización intracelular distal al receptor de IL-2 e impide la replicación de las células T.¹²⁵

Puesto que el sirolimus (rapamicina) no es un inhibidor de la calcineurina, sus efectos tóxicos son distintos a los de FK o CSA: no es nefrotóxico, ni produce hipertensión

arterial.⁷⁸ Es sinérgico con la ciclosporina, ya que no comparten las mismas proteínas citoplasmáticas, pero es antagonista competitivo del tacrólimus.⁷⁸

El sirolimus (rapamicina) es antiproliferativo, lo que interesa como tratamiento o profilaxis de la arteriopatía del rechazo crónico, y también por su posible efecto antitumoral.⁷⁸ Debido a que el mTOR regula el crecimiento celular y la angiogénesis, la inhibición de la mTOR puede jugar un papel en el tratamiento o la modulación del crecimiento de varios tipos de cáncer incluyendo al carcinoma hepatocelular.^{125,126} Se ha demostrado que el sirolimus bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular, que tiene el potencial de ayudar a los pacientes con un cáncer subyacente.¹²⁷

Los datos sugieren que la terapia basada en sirolimus puede tener un potencial efecto beneficioso en la supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante de hígado, a consecuencia de una enfermedad hepática en fase terminal y que presentan tumores malignos concomitantes.¹²⁸ El efecto negativo del sirolimus en el crecimiento del tumor primario y la proliferación de focos metastásicos ha sido demostrada en modelos de carcinoma hepatocelular en roedores.^{129,130} Varios estudios retrospectivos han demostrado que los regímenes basados en el sirolimus parecen tener un efecto beneficioso sobre la recidiva tumoral y la supervivencia, y con una tasa aceptable de rechazo y toxicidad en los receptores con carcinoma hepatocelular.^{131,132} El sirolimus es metabolizado por el sistema del citocromo P450 y es propenso a las interacciones farmacológicas similares a los inhibidores de la calcineurina.⁶³

Entre los efectos adversos de los inhibidores de mTOR, son dislipidemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y trombopenia los efectos tóxicos más importantes, que mejoran al reducir la dosis.⁷⁸

Otros efectos adversos de los inhibidores de mTOR se enumeran en la Tabla 5.^{133,134,135,136}

Se ha referido una mayor incidencia de la trombosis de la arteria hepática, sobre todo en los pacientes que recibieron sirolimus en las semanas inmediatamente después de un trasplante de hígado, posiblemente relacionado con una dosis de carga excesiva o factores específicos asociados al centro.¹³⁵ Varios estudios han observado problemas con la cicatrización de heridas en pacientes que recibieron sirolimus.¹³⁷

1.1.1.3.6. Anticuerpos antilinfocitarios

Las globulinas antilinfocitarias de tipo policlonal fueron las primeras que surgieron. Los diferentes anticuerpos policlonales se distinguen entre sí por el tipo de material empleado para la inmunización (células tímicas o linfoblastos) y el animal al que se aplica (caballo, conejo). El preparado que se obtiene es rico en inmunoglobulinas, constituido por IgG dirigidas contra diversos antígenos de superficie de las células T, con un mecanismo de acción basado en la depleción de linfocitos y en el bloqueo de su función.⁷⁸

Sin embargo, con el tiempo han ido surgiendo los anticuerpos monoclonales, que presentan la ventaja de que, por una parte, son más puros, ya que no contienen anticuerpos antiplaqueta o eritrocito y, por otro lado, su homogeneidad evita posibles variaciones entre lotes. Se obtiene de esplenocitos de ratones inmunizados con un antígeno determinado (por ejemplo, células T humanas) con otras células, de estirpe mielomatosas, de comportamiento neoplásico, lo que permite desarrollar, de forma ilimitada, un clon de células productoras de un antígeno específico.⁷⁸

1.1.1.3.6.1 Anticuerpos policlonales

Los anticuerpos policlonales, incluyendo las globulinas antitimocito y anti-linfocitos se han utilizado desde los primeros días del trasplante de hígado. Son preparadas mediante la inoculación de conejos o caballos con linfocitos humanos o timocitos.⁷⁶ Los anticuerpos policlonales son utilizados ocasionalmente como terapia de inducción en el trasplante hepático. En el 2007, aproximadamente el 10,8% de los centros de trasplante utilizaron estos agentes para el tratamiento de inducción.¹³⁸

El principal mecanismo de acción de los anticuerpos policlonales es el agotamiento de los linfocitos de la «piscina» circulante (linfocitos circulantes «piscina»), a través de la lisis celular mediada por el complemento y la captación por el sistema retículo-endotelial de las células T opsonizadas. La depleción de linfocitos se cree que juega un papel en la preparación del sistema inmunitario del receptor para adaptarse y reconocer al órgano trasplantado como propio y evitar la destrucción del mismo. Además, también

puede causar una activación parcial de células T y el bloqueo de la proliferación de células T.¹³⁹

Uno de los efectos adversos más comunes de estos anticuerpos policlonales, que afecta al 80% de los pacientes, es una "reacción de la primera dosis" y un episodio febril debido a la liberación de pirógenos por la destrucción masiva de los linfocitos^{140, 141}. Otros efectos adversos incluyen trombocitopenia, anemia, infección por citomegalovirus, trastorno linfoproliferativo postrasplante, erupciones, enfermedad del suero y anafilaxis.^{142,143}

1.1.1.3.6.2 Anticuerpos monoclonales

Entre los anticuerpos monoclonales se encuentra el OKT3, que actúa específicamente con el complejo CD3 de los linfocitos T, bloqueando la función efectora de las células T responsables del rechazo del aloinjerto, siendo el primero en utilizarse.

La gran inmunodepresión que conlleva, con riesgo de aparición de infecciones oportunistas virales y de linfomas, hace que haya disminuido su empleo, aunque todavía se utiliza en casos como el rechazo agudo corticorresistente. La monitorización en sangre periférica de los linfocitos CD3 puede ser de utilidad para controlar la respuesta al tratamiento y para ajustar las dosis a administrar.⁷⁸

Los anticuerpos monoclonales utilizados como agentes de inducción consisten en OKT-3, daclizumab, basiliximab, y alemtuzumab. La diana del OKT-3 es el complejo

CD3 en los linfocitos T, resultando en su rápido agotamiento. El daclizumab y el basiliximab son anticuerpos monoclonales que antagonizan los receptores de IL-2. Estos agentes previenen el rechazo por el bloqueo de la activación de células T mediada por IL-2, no por la depleción de las células T. Ambos anticuerpos son específicos para la cadena alfa del receptor IL-2, el cual sólo se expresa en las células T activadas. Este tipo de señalización selectiva de los receptores de células T esta asociada a menos efectos adversos en comparación con las globulinas antitimocito, u otros medicamentos inmunosupresores en general.⁶⁴

Existen nuevas líneas de investigación centradas en la búsqueda de anticuerpos monoclonales que bloqueen de modo más selectivo la acción inmunitaria, siendo los más utilizados los anticuerpos anti-receptor de IL-2 quiméricos o humanizados, que boquean únicamente los linfocitos activados que expresan el CD25, o subunidad alfa del receptor de IL-2.⁷⁸

(a) Muromonab-CD3

El muromonab-CD3 es un anticuerpo monoclonal dirigido contra una molécula de la superficie de las células T.

El objetivo del muromonab-CD3 es la molécula CD3 en las células T y causa la depleción de linfocitos a consecuencia de una lisis celular masiva y liberación de citoquinas.^{144,145} Esta profunda liberación de citoquinas puede provocar edema pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda y rara vez, la trombosis intrainjerto y la

meningitis aséptica.¹⁴⁶ Para evitar estos efectos se debe premeditar al paciente antes de administrarse el OKT-3, mediante esteroides, antihistamínicos y paracetamol. Varios días después de la administración de OKT3, los linfocitos T ya no expresan CD3, y se considera que son inmunológicamente incompetentes.¹⁴⁷ El uso actual de OKT3 en el trasplante hepático está destinado principalmente para el rechazo agudo resistente a los esteroides y tiene una tasa de éxito en la recuperación completa en el 50% de los pacientes.¹⁴⁸ Debe limitarse la utilización del OKT3 en la población con el virus de la hepatitis C ya que varios estudios han confirmado la exacerbación de la mortalidad por una cada vez mayor recurrencia de la enfermedad.^{149,150}

El uso de OKT3 ha sido comunicado como un factor de riesgo para el desarrollo de trastornos linfoproliferativos postrasplante. Un estudio demostró que la introducción de OKT3 en la práctica clínica incrementó la incidencia de un trastorno linfoproliferativo postrasplante de 1,3% a 11,4%.¹⁵¹ Estudios más recientes utilizando menores dosis acumuladas de OKT3 sugieren que no hay un aumento en la incidencia de trastorno linfoproliferativo postrasplante después de OKT3.¹⁵²

(b) Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo humanizado anti-CD52, cuyo objetivo son los linfocitos, monocitos, macrófagos, células NK y los timocitos, pero respeta las células plasmáticas y linfocitos de memoria. Su uso resulta en una profunda y duradera reducción de los leucocitos, lo cual ofrece el potencial para una mayor eficacia en los receptores de trasplante de hígado con alto riesgo inmunológico.⁶⁴ Se ha observado que

el uso de alemtuzumab en el trasplante hepático esta asociado con elevadas cargas virales en receptores infectados con el virus de la hepatitis C, y con un mayor riesgo también en el caso de la enfermedad por citomegalovirus.^{153,154} Se debe premeditar al paciente antes de su uso, de forma similar a la administración del OKT-1.

(c) Daclizumab

El daclizumab es un anticuerpo murino de ratón humanizado en un 90% mediante ingeniería genética. Como resultado, la incidencia de hipersensibilidad aguda es casi nula. El riesgo de anticuerpos anti-idiotípicos es mínimo, permitiendo inyecciones repetidas sin el riesgo de disminuir la eficiencia.¹⁵⁵ Esta estrategia ha resultado efectiva en el trasplante de islotes de páncreas, por ejemplo, donde se requieren cursos de inducción de daclizumab para la infusión repetida de islotes sin el riesgo aumentado de rechazo tras el trasplante más reciente.¹⁵⁶

Los datos tanto in vitro como in vivo sugieren que los niveles séricos de 5 a 10 ng/mL son necesarios para saturar la subunidad alfa, con una semivida de eliminación estimada de 20 días. En los receptores de trasplante hepático, sin embargo, la eliminación puede ser acelerada con el drenaje de líquido ascítico rico en proteínas¹⁵⁵. Si bien la droga fue originalmente diseñada para ser utilizada cada dos semanas en cinco administraciones, recientemente en el ámbito clínico de los TH, se emplea mayormente con dos inyecciones solamente, con la segunda 4 a 14 días después del trasplante.^{157,158,159}

El daclizumab fue aprobado en 1997 por la FDA para ser usado junto a la terapia estándar inmunosupresiva en los receptores renales.

(d) Basiliximab

El basiliximab es un anticuerpo quimérico que incluye regiones variables de un anticuerpo monoclonal murino anti-CD25 y regiones constantes de cadenas de inmunoglobulina G1 pesadas y cadenas K ligeras. Mientras su estructura teóricamente presenta un mayor riesgo de desarrollo de anticuerpos anti-idiotipo en comparación con el daclizumab, los anticuerpos anti-basiliximab todavía no se han detectado durante la utilización clínica.¹⁶⁰

El basiliximab tiene una vida media de nueve días. A una dosis recomendada de 20 mg el día del trasplante y cuatro días más tarde, las concentraciones de saturación de receptores fueron mantenidas durante aproximadamente 38 días.¹⁶¹ La tasa de pérdida del anticuerpo se incrementa durante los episodios de sangrado: la primera dosis debe retrasarse hasta que la pérdida de sangre a consecuencia de la cirugía no haya sido controlada.¹⁶² También hasta un 20% del aclaramiento puede ocurrir a consecuencia de la paracentesis de la ascitis: una dosis suplementaria debería de ser tomada en consideración para pacientes con más de 10 L de drenaje ascítico postquirúrgico.¹⁶¹

La FDA aprobó el basiliximab en 1998 para la profilaxis del rechazo de injertos de órganos sólidos. En las receptoras de trasplante hepático, el basiliximab luce equivalente a la inducción con daclizumab a la hora de disminuir las tasas de rechazo hepático agudo. En un ensayo aleatorizado, multicéntrico, el basiliximab en dos dosis fue comparado al placebo (n=188 vs. 193), con la ciclosporina y esteroides en ambos grupos.¹⁶³ La tasa de episodios de rechazo estuvo significativamente reducida en el

grupo bajo basiliximab a los 6 meses tras el trasplante y la tendencia se mantuvo a los 12 meses, aunque ya no se alcanzó la significación. Es de notra, que el brazo bajo basiliximab experimentó una reducción significativa en rechazos confirmados mediante biopsia, recurrencia por HCV, pérdida del injerto, o muerte a los 6 y 12 meses.

1.1.1.4. Pautas de inmunosupresión en el paciente trasplantado hepático

Lo ideal es que la inmunosupresión se adapte a las circunstancias de cada paciente. Las pautas inmunosupresoras deberán intentar equilibrar la difícil balanza que, de un lado, sostiene la inmunosupresión por defecto, con la aparición de rechazo y, del otro, la inmunosupresión por exceso, con el riesgo de aparición de infecciones, tumores de novo y recidiva de la enfermedad de base.⁷⁸

Por otro lado, existe otro agravante añadido y es que, a medida que la edad de los receptores a trasplante va en aumento, también aumenta el riesgo cardiovascular de éstos, por el uso crónico de inmunosupresores. También se debe tener en cuenta la enfermedad de base que llevó al paciente al trasplante. Así pues, son necesarias pautas más agresivas por el riesgo elevado de rechazo en: cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmunes, «*cross-match*» positivo, pacientes previamente hipersensibilizados, hepatitis fulminante, adultos jóvenes y niños, raza negra, incompatibilidad ABO y HLA-DR. En cambio, se requieren pautas menos agresivas en: cirrosis vírica por virus de la hepatitis C y B, cirrosis alcohólica, adultos mayores de 60 años.⁷⁸

Los protocolos clásicos incluían: metilprednisolona (1 g en la revascularización del injerto y pauta de descenso progresiva hasta 20 mg/d, con retirada posterior), CSA (en la primera semana por vía intravenosa, y luego por vía oral con niveles entre 200-300 ng/ml), AZA (1-2 mg/kg/d v.o. por 2-3 meses, de modo opcional), ATG, OKT3 (i.v. durante 10-15 días hasta introducir la CSA (opcional)).⁷⁸

Las pautas actuales combinan CSA neoral o FK con metilprednisolona y la opción de añadir AZA o, más bien, MMF.⁷⁸

Las pautas con triple terapia, añadiendo MMF, consiguen disminuir la toxicidad por el anticalcineurínico, ya que éste podrá utilizarse a menor dosis. En la fase de mantenimiento, lo ideal será conseguir la monoterapia con anticalcineurínico a dosis bajas, lo cual, además de disminuir los efectos secundarios, conseguirá un mejor cumplimiento de la medicación por parte del paciente.⁷⁸

Si la monoterapia supone riesgo de rechazo, intentaremos evitar la asociación de esteroides y asociar MMF o rapamicina, disminuyendo las dosis al mínimo imprescindible. En los casos de insuficiencia renal crónica o HTA por anticalcineurínicos, la conversión a rapamicina o MMF es una buena opción. En el tratamiento del rechazo agudo, hasta un 90% responden a bolos de corticoides. El 10% restante responden a la triple terapia con MMF o rapamicina, utilizándose el OKT3 únicamente en raras ocasiones. Una buena opción, en aquellos casos de rechazo tratados con CSA, es el paso precoz a FK.⁷⁸

1.1.2. La terapia inmunosupresora durante el embarazo: las opciones para la madre y el feto

Existe una controversia sobre el régimen inmunosupresor más adecuado y el momento de la concepción después de un trasplante hepático.¹⁷ El éxito de un trasplante hepático depende esencialmente de la prevención y tratamiento de complicaciones a largo plazo, las cuales pueden ser a consecuencia de la cirugía, infecciones oportunistas, el rechazo del injerto y la recidiva de la enfermedad inicial del hígado enfermedad. Los efectos secundarios de los fármacos inmunosupresores (hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa y la diabetes, la dislipemia y la obesidad, insuficiencia renal, osteoporosis, cáncer, anemia y leucopenia) deben ser regularmente examinados y tratados sin demora. Los procedimientos quirúrgicos en los pacientes trasplantados son seguros y raramente son seguidos de complicaciones. Aunque el embarazo en este contexto se considera en riesgo, debido a la prematuridad y bajo peso al nacer, los resultados generales son favorables. La vacunación contra la gripe cada año es muy recomendable. La supervivencia y la calidad de vida de los pacientes trasplantados de hígado también dependen de una buena comunicación entre el médico de atención primaria y el centro de trasplante.¹⁶⁴

Scantlebury V, Starzl TE, Gordon R et al., (1990)¹² comunicaron que 17 pacientes tras el trasplante de hígado dieron a luz con éxito a 20 niños sanos a pesar de la inmunosupresión crónica. Tres niños nacieron de madres tratadas con azatioprina y esteroides, con todos los partos a término y por vía vaginal. Dieciséis niños fueron expuestos al tratamiento con ciclosporina y esteroides, con el paso conocido de este inmunosupresor a través de la placenta. Un mayor porcentaje de estos niños resultó

premature (68%) and also with low gestational age. Despite the higher risk of prematurity and the increase in the number of births by cesarean, the experience of the authors suggests that liver transplantation is not a contraindication for having children. In 1990, the effect of chronic immunosuppression in pediatric recipients of liver transplantation and the consequent danger of alterations in their reproductive capacity in adulthood, although not completely evaluated, given the results of various series the perspectives continued to be favorable.¹²

In the first series of pregnancies in liver transplant recipients, CSA was used as the main immunosuppressant, and despite the generally favorable results, it is worrying that the increase observed in the risk of fetal growth retardation, preterm birth, hypertension, and preeclampsia.^{12,27,165,166} Recently, with therapy based on tacrolimus, a lower incidence of problems related to pregnancy, in terms of hypertension and preeclampsia, in comparison with therapy based on cyclosporine.^{22,30,31,167} The largest series reported to date is from the National Pregnancy Registry in Transplantation (United States National Transplantation Pregnancy Registry) in the United States, established in 1991 to monitor the results of pregnancy in transplant recipients.^{5,168} This registry, for the year 2000, had reported 137 pregnancies in 41 centers, describing a live birth rate of more than 70% in addition to the favorable results for both fetal and maternal for the majority of the beneficiaries.⁵ The data from this registry have demonstrated that CSA, in comparison with tacrolimus, is associated with a higher incidence of preeclampsia and hypertension. However, diabetes is more prevalent in the tacrolimus group.⁵

Desde el año 1971 se han publicado varios informes de embarazo exitosos, como los del Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh, en pacientes con órganos trasplantados tratados con AZA, esteroides o ciclosporina.^{12,169,170} Sin embargo, frecuentemente se ha observado que el uso de estos medicamentos inmunosupresores en pacientes con trasplante renal se encuentra asociado a preeclampsia, partos prematuros, y a un grave retraso del crecimiento intrauterino.^{169,170} Anteriormente Jain A, Starzl T, Venkataramanan R et al., (1993)¹⁶⁷ comunicaron, 9 embarazos de 627 pacientes con trasplante de hígado en tratamiento con FK506, en la Universidad de Pittsburgh Medical Center, en el 1993. Entre las indicaciones de trasplante se encontraban la enfermedad de Caroli, la cirrosis biliar primaria, la cirrosis alcohólica cirrosis criptogénica, insuficiencia hepática fulminante, la hepatitis autoinmune o la hepatitis C. La edad de las madres fue de 18 a 35 años. Cuatro de ellas eran pacientes bajo tratamiento primario con FK506 y 5 de ellas fueron cambiadas a FK506 por rechazo crónico mientras se encontraban en CSA. Todas las pacientes fueron tratadas con FK506 y esteroides (n = 5) o sin esteroides (n = 4) durante todo el período de embarazo. Dos pacientes tenían hipertensión leve y una tuvo proteinuria durante el embarazo. Seis de las nueve pacientes tuvieron un parto vaginal normal, y 3 de ellas requirieron de cesárea a consecuencia desprendimiento prematuro de placenta o hemorragia preparto. Todas las pacientes tenían una función hepática normal antes del embarazo, y 2 pacientes que experimentaron un episodio de rechazo durante el embarazo fueron tratadas con éxito con dosis altas de esteroides. Ninguno de los bebés fue considerado pequeño para la edad gestacional, en base a las tablas de crecimiento intrauterino de Colorado («Colorado Intrauterine Growth Charts»¹⁷¹).

Un avance importante para el aumento de la supervivencia postrasplante ha sido representado el desarrollo de fármacos inmunosupresores más potentes con menos efectos secundarios, lo que ha permitido la disminución de las probabilidades de pérdida del injerto a consecuencia de un rechazo. En la actualidad la mayoría de los centros de trasplante hepático emplean un inmunosupresión basada en el uso de tacrólimus asociado a esteroides y, posiblemente, fármacos antiproliferativos, como sirolimus y micofenolato. El tacrólimus, que ahora se considera la base de la inmunosupresión posttrasplante hepático, tiene un menor impacto en la función renal, además disminuye el riesgo de hiperlipidemia e hipertensión.¹⁷² El mayor temor entre las mujeres embarazadas trasplantadas es que la medicación inmunosupresora pueda tener un efecto negativo sobre el feto, o que pueda conducir a una conducta errónea de interrumpir inadvertidamente el uso de tales drogas. Hay que destacar que el régimen de mantenimiento inmunosupresor es esencial para un embarazo exitoso, "lo que es bueno para la madre es bueno para el niño".²

A pesar de que todos los inmunosupresores atraviesan la placenta, no hay evidencia de que haya una mayor incidencia de malformaciones fetales en hijos de madres con el uso de fármacos inmunosupresores. Los corticosteroides se utilizan ampliamente en la terapia inmunosupresora y se consideran de clase B por la FDA. Se deben administrar dosis endovenosas incrementadas en las pacientes que estén sometidas a un uso continuo de estos fármacos y que serán sometidas a una cesárea. Se recomiendan los suplementos de calcio por los efectos adversos de los corticoides sobre el metabolismo óseo. Los corticosteroides no están relacionados con malformaciones, pero pueden favorecer la ruptura prematura de membranas y agravar la hipertensión materna, y la hiperglucemia.²

La ciclosporina y el tacrólimus, conocidos como inhibidores de la calcineurina (impiden la síntesis de interleucina-1 y 2) tienen sus dosis ajustadas de acuerdo al nivel sérico. La determinación de los niveles séricos de estos medicamentos se debe realizar por lo menos mensualmente y las mujeres embarazadas, al igual que cualquier paciente trasplantado, deben ser advertidas de evitar los medicamentos que pueden alterar los niveles de estos inmunosupresores (Tabla 7). La alteración de estos niveles se produce al compartir el metabolismo por la vía del citocromo P450. Las tasas de malformaciones con el uso de estas drogas no son diferentes de las tasas en la población general.²

Tabla 7 Medicamentos más comunes en la práctica médica que interactúan con la ciclosporina y/o tacrólimus

Drogas que aumentan los niveles de ciclosporina y tacrólimus¹
Antifúngicos – ketoconazol, fluconazol, itraconazol Antibióticos – eritromicina, claritromicina Corticosteroides Bloqueadores de los canales de calcio – diltiazem, verapamil Metoclopramida
Drogas que disminuyen los niveles de ciclosporina y tracrólimus¹
Anticonvulsivantes – fenobarbital, fénitoína, carbamazepina Antibiótico – rifampicina Ticlopidina Inhibidores de las proteasas
Drogas que tienen efecto sinérgico y aumentan el riesgo de neurotoxicidad¹
Antibióticos – gentamicina, vancomicina, tobramicina Antifúngicos – ketoconazol, itraconazol, anfotericina B Anti-inflamatorios no-esteroides

Nota: esta lista no está completa y contiene apenas los medicamentos más comunes en la práctica médica.

Mientras que la azatioprina podría conducir a un mayor riesgo de anomalías en el feto cuando se usa en dosis altas, no existe un patrón de las alteraciones descritas. Los niños nacidos de madres que usaron este medicamento tienen mayores tasas de leucopenia, trombocitopenia y anemia.²

En relación a los nuevos inmunosupresores de acción antiproliferativa (micofenolato y sirolimus) deben evitarse en mujeres embarazadas porque la experiencia es todavía limitada. Una publicación reciente¹⁷³ sobre la evolución del embarazo en las receptoras de trasplantes de órganos sólidos expuestos al micofenolato mofetil o sirolimus, con base a la información enviada a NTPR, indica una mayor incidencia de malformaciones estructurales en los niños expuestos al micofenolato mofetil. En siete pacientes trasplantadas expuestas a sirolimus en el postrasplante inmediato, en las que el esquema fue modificado con la interrupción inmediata de este inmunosupresor, cuatro tuvieron recién nacidos sanos y tres evolucionaron a un aborto espontáneo. Roos, Jansson, Palmberg et al., (2007)¹⁷⁴ publicaron los resultados de un estudio experimental en el que se identificó la proteína mTOR (el target del inmunosupresor rapamicina o sirolimus), como un sensor de nutrientes en la placenta y el regulador del transporte placentario de aminoácidos, adaptando el crecimiento fetal con la disponibilidad de nutrientes maternos. Como la participación del transporte de aminoácidos en la placenta, puede conducir a un crecimiento intrauterino restringido, los estudios sobre el impacto del uso de sirolimus en la organogénesis y el crecimiento fetal son necesarios antes de que su uso pueda ser considerado seguro en mujeres embarazadas.¹

Debido al uso de inmunosupresores, los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de infección. Es importante diagnosticar y tratar inmediatamente cualquier cuadro

infeccioso, siendo prudente el uso profiláctico de antibióticos antes de procedimientos invasivos, especialmente la amniotomía y la episiotomía.²

1.1.3. Embarazo en receptoras de trasplante hepático

Las alteraciones en las funciones sexuales y reproductivas son frecuentes en las candidatas a trasplante hepático con enfermedad hepática terminal afectando hasta un 50% de las pacientes.¹⁷⁵ Particularmente las irregularidades menstruales, amenorrea secundaria, disminución de la libido y la infertilidad. La más común de ellas es la amenorrea secundaria, que puede alcanzar hasta un 50% de las pacientes con cirrosis.^{3,7,8} Estas anomalías se deben a cambios en el sistema endocrino central y periférico, que se ven agravadas por la malnutrición, comúnmente presentes en la cirrosis, así como por el efecto tóxico directo del etanol sobre el eje hipotálamo-hipófisis y las gónadas.^{3,33,176}

Tras el trasplante hepático se produce una rápida recuperación de la libido y la fertilidad, incluso con la presencia de algún grado de disfunción del injerto.¹⁷⁶ En alrededor del 80% al 90% de las pacientes en edad fértil la menstruación se presenta de nuevo unos meses después del trasplante.¹⁰ De hecho, la restauración de la menstruación puede ocurrir tan tempranamente como 2 meses después de la intervención quirúrgica.^{175,177,178,179}

En este orden, un estudio realizado en el Departamento de Trasplante Hepático del Hospital de Clínicas de la Universidad Federal de Paraná¹⁰, encontró que 86% de los

receptoras de un trasplante hepático en edad fértil se les reanudó la menstruación precozmente (mediana de 1 mes, con un rango de 1 a 7 meses), resultando en que a todas las menores de 45 años se les reanudaron los ciclos menstruales.

El número de trasplantes hepáticos realizados crece cada año. Los buenos resultados, el regreso de la fertilidad y la mejoría de la supervivencia después del trasplante se traducen en un creciente número de beneficiarios en edad de procrear, lo que a su vez resulta en un aumentado número de embarazos comunicados por muchos centros de trasplante.^{2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15}

1.1.3.1 Planificación del embarazo después del trasplante hepático

La mejor calidad de vida puede incentivar el deseo de maternidad en las pacientes jóvenes, y esto se enfrenta a diversos riesgos como los derivados de la posible disfunción del injerto y/o de la terapia inmunosupresora.¹⁸⁰ De tal manera que se plantea la necesidad de que estas pacientes deban de ser informadas de esta posibilidad y orientadas correctamente antes de reanudar la actividad sexual.¹ Así, Ville et al. (1993)¹³ concluyen, que si bien el embarazo es exitoso en una larga proporción de receptoras de trasplante de hígado, el mismo debe de ser planeado y administrado como una situación de riesgo por ambos, un obstetra y un cirujano.

Muchos aspectos deben ser considerados antes del embarazo para alentar a las beneficiarias del trasplante hepático. Cuestiones tales como el intervalo de tiempo entre el trasplante y la concepción, las directrices preconcepcionales, la realización de la

atención prenatal, el tratamiento inmunosupresor durante el embarazo, la elección de la vía de parto y la lactancia deben ser planificadas y supervisadas por un equipo multidisciplinario, incluyendo a los hepatólogos especializados en trasplantes, los especialistas en medicina materno-fetal, y neonatólogos cuando sea necesario.^{1,24,181} El propósito de esta revisión es presentar de una manera práctica los conceptos más actuales sobre el asesoramiento y manejo de la anticoncepción y gestación en las receptoras de THO.

1.1.3.1.1. Consejo preconcepcional

En todo embarazo, la planificación previa a la concepción es esencial para aumentar las probabilidades de evolución favorables materno-fetales.¹ La tónica actual al respecto es que, los primeros meses tras el trasplante hepático se corresponden con el período de mayor riesgo de rechazo del hígado, requiriéndose un régimen más intensivo de inmunosupresión y aumentando la probabilidad de infecciones oportunistas, debido a esto se recomienda que las mujeres esperen al menos 12 meses para concebir.¹ Durante este tiempo, la perspectiva es que la paciente se recupere de las posibles complicaciones de la cirugía y de las carencias nutricionales derivadas de la enfermedad hepática crónica, que el injerto alcance un funcionamiento adecuado, que la inmunosupresión se estabilice a bajas dosis de los medicamentos y que las infecciones oportunistas hayan sido tratadas adecuadamente.²

Para las pacientes que están a la espera del trasplante hepático, las recién trasplantadas y todas aquellas que no deseen tener hijos, deben de proveerse las orientaciones sobre la

anticoncepción. Los métodos de barrera, tales como los preservativos masculino y femenino son los preferidos, puesto que además de ofrecer protección contra embarazos no deseados, protegen contra las enfermedades de transmisión sexual y no afectan a la función del injerto.²

El dispositivo intrauterino no es recomendable ya que aumenta el riesgo de infección en las pacientes trasplantadas y exhibe una eficacia reducida por el hecho de que su mecanismo de acción depende de la respuesta inflamatoria intacta, una condición que se ve comprometida por los medicamentos inmunosupresores.²

Los anticonceptivos hormonales (orales o implantes) deben de ser utilizados con precaución en pacientes sometidos a terapia de reemplazo hormonal, estando contraindicados en las enfermas con hipertensión o con antecedentes de tromboembolia. Cuando sea necesario, se recomienda su uso en la última etapa del postrasplante (después de 1 año), cuando el injerto ya está mostrando una función estable. Dado que los anticonceptivos orales se metabolizan en el hígado, puede alterar los niveles de ciertos medicamentos que comparten la misma vía metabólica (citocromos hepáticos). Por lo tanto, se recomienda controlar con más frecuencia los niveles séricos de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus), especialmente en los primeros meses después de iniciar el uso de anticonceptivos hormonales. La posibilidad de fluctuaciones en la concentración sérica del inmunosupresor, expone a las pacientes a un riesgo toxicidad, o por el contrario, a la aparición de un rechazo a consecuencia de los niveles subterapéuticos. También es aconsejable vigilar las enzimas hepáticas, sobre todo en los primeros meses después de la introducción de los anticonceptivos orales, para detectar cualquier cuadro de colestasis.¹⁷⁸

Los métodos quirúrgicos definitivos como la ligadura de trompas y la vasectomía son una gran opción para las parejas que no deseen aumentar la prole.¹

Otro aspecto importante es que las receptoras de un trasplante hepático ortotópico deben ser educadas acerca de la necesidad para la celebración de los cribados regulares de detección del cáncer de cuello uterino y del cáncer de mama, ya que la inmunosupresión crónica aumenta el riesgo de malignidad.¹

En resumen, no es un evento infrecuente el embarazo en receptoras de aloinjerto hepático. Dado el rápido retorno de la fertilidad tras el trasplante, una planificación familiar apropiada es esencial.

1.1.3.1.2. Tiempo de espera recomendado de retraso del embarazo tras el trasplante

Si bien después de los 9-12 meses tras un trasplante de hígado es posible el embarazo se requiere de una vigilancia multidisciplinar estricta.¹⁹ Sin embargo, por otro lado, no existe un claro consenso acerca del intervalo de tiempo apropiado entre el trasplante de hígado y la concepción.²⁰

Esto contrasta con la literatura de trasplante renal, donde desde hace 30 años ya existe una orientación clara en relación con el momento y el manejo del embarazo.^{20,17}. Si bien confirman el pronóstico favorable para la mayoría de embarazos en pacientes tras un

trasplante hepático, por otro lado, recomiendan retrasar el embarazo hasta después de 1 año tras el trasplante, ya que ello puede asociarse con un menor riesgo de prematuridad. De hecho, en la actualidad, la mayoría de los centros de trasplante de hígado recomiendan esperar un año tras un trasplante exitoso.

Por otro lado, en una revisión retrospectiva de 38 embarazos concebidos entre 1992 y 2002 en 29 mujeres que se sometieron a trasplante hepático en el Mount Sinai Medical Center⁹, concluyen que el embarazo planeado al menos 2 años después del trasplante hepático, con función del injerto estable puede tener excelentes resultados maternos y neonatales. Estos hallazgos son sustentados por el hecho de que en revisión retrospectiva el intervalo de tiempo entre el trasplante y el embarazo fue más corto en el grupo que sufrió de abortos y terminaciones del embarazo (24,4 + / - 24,3 meses) en comparación con el grupo de los nacidos vivos (47,8 + / - 28.7 meses), $p = 0,02$. El tratamiento inmunosupresor incluyó ciclosporina o tacrólimus. Por otro lado,⁹ comunicaron que las complicaciones en el embarazo en dicha población resultaron más frecuentes en las pacientes que dieron a luz desde 1992 hasta 1997 que en los que tuvieron el parto de 1998 a 2002. Cabe destacar que los autores no estratificaron de acuerdo a estos períodos el riesgo de complicaciones, por lo que sus resultados podrían resultar sesgados.

1.1.3.2. Trasplante hepático y gestación

El primer embarazo con éxito en una receptora del injerto hepático se comunicó en 1978 en una paciente sometida a tratamiento continuo con prednisona y azatioprina.¹⁴

Las principales preocupaciones en ese momento estribaban en que el trasplante podría tener un efecto desfavorable sobre el curso del embarazo, que los agentes inmunosupresores pudieran ser teratogénicos, y que el embarazo pudiera precipitar el deterioro en el funcionamiento del trasplante.¹⁴ El resultado del embarazo fue el nacimiento de un niño sano con 40,5 semanas de gestación y un peso de 2400 g., 12 meses después del nacimiento, madre e hijo estaban en excelente estado de salud.¹⁴

Por otro lado, la primera serie de embarazos después de un trasplante hepático ortotópico fue publicada en 1990 por el grupo de la Universidad de Pittsburgh.¹² Poco tiempo después, y con el fin de recopilar y estudiar los resultados de los embarazos en las mujeres receptoras de trasplante de órganos sólidos, se estableció en 1991 el "Registro Nacional de Trasplante y embarazo" («The National Transplant Pregnancy Registry» o NTPR por sus siglas en inglés) en la Thomas Jefferson University (Filadelfia, EE.UU.). Las últimas comunicaciones basadas en los datos publicados a partir de dicho registro, concluyen que las gestaciones tras un trasplante hepático ortotópico se asocian generalmente con buenos resultados, a pesar de observarse una mayor incidencia de complicaciones maternas y fetales.²⁸

1.1.3.2.1. Complicaciones maternas

El embarazo aumenta la probabilidad de anemia e hiperbilirrubinemia^{1,13}, hipertensión arterial y preeclampsia, que afectan principalmente a pacientes con una historia de disfunción renal (creatinina > 1,3 mg / dl) o hipertensión no controlada en el momento de la concepción^{178,182,183,184,185} diabetes mellitus, osteoporosis, deterioro de la función

renal e infecciones provocadas por microorganismos oportunistas o infecciones de la vía biliar.²¹

Sin embargo, si bien no parece aumentar la incidencia de rechazo, por otro lado un deterioro de la bioquímica hepática debe ser investigado cuidadosamente con el fin de descartar la posibilidad de un rechazo agudo y evitar el riesgo de desarrollo de un rechazo crónico.²¹

En raras ocasiones puede haber una reactivación de la infección por citomegalovirus, una enfermedad grave que expone al niño al riesgo de defectos congénitos y enfermedades hepáticas. Afortunadamente, los cuadros de la reactivación del citomegalovirus ocurren en las fases más intensas de la inmunosupresión, lo que corresponde a los primeros meses después del trasplante.¹

En concordancia con otros artículos^{9,12,17,24,28,30}, en un estudio caso-control de gran fortaleza, debido a su gran tamaño muestral, en hospitalizaciones por embarazo entre 1993-2005 registradas en la «US Nationwide Inpatient Sample Database», comunican una mayor frecuencia de hipertensión-relacionada con el embarazo (30% versus 9%), incluyendo preeclampsia (17% versus 4%), entre el grupo de receptoras de trasplante hepático (146) versus la del grupo control emparejado por edad, hospital y año (n=4060). Esto se puede atribuir a los efectos vasoconstrictores de los inmunosupresores (verbigracia los inhibidores de la calcineurina)^{186,187}. A pesar de que estas drogas están también asociadas con diabetes en la población no embarazada¹⁸⁸, las tasas de diabetes gestacional resultaron similares entre los grupos (2-4%).

Recientemente se ha referido una exacerbación de la trombocitopenia y anemia, asociadas a la inmunosupresión, a consecuencia de la hemodilución del embarazo, formando parte de las indicaciones más comunes para admisiones antes del parto (5%), y resultando una cuestión importante que merece una estrecha vigilancia en pacientes embarazadas post trasplante hepático.^{9,12,24,189}

Por último, algunos autores, tales como Parolin et al., (2009)¹⁰, plantean la necesidad de más estudios prospectivos aleatorizados para definir el papel de las citoquinas en el embarazo y determinar si las profilaxis primarias pueden ser eficaces. Existe evidencia de que los fármacos antiplaquetarios (principalmente aspirina en dosis bajas) previene la preeclampsia.¹⁹⁰ Algunos autores sugieren que las dosis bajas de aspirina (en pacientes con recuento de plaquetas normal) podrían mejorar los resultados del embarazo después de un trasplante hepático ortotópico, teniendo en cuenta el aumento del riesgo de hipertensión, preeclampsia y el aborto.¹⁹¹

1.1.3.2.2. Disfunción del injerto y embarazo

Hoy en día se acepta que las pacientes con un trasplante de hígado recuperan la capacidad de llevar una vida normal a los pocos meses de la cirugía, pero al precio de un tratamiento inmunosupresor de por vida y la vigilancia regular específica.¹⁹²

La evidencia hasta la fecha soporta la afirmación de que el embarazo no tiene un efecto negativo en la función del injerto hepático (rechazo agudo y la pérdida del injerto) o la supervivencia, si la mujer ha tenido una función hepática estable antes del

embarazo.^{25,193} Los últimos estudios apuntan a que, después de un año del trasplante, el riesgo de pérdida del injerto disminuye y éste no está relacionado con el embarazo.¹⁸¹

Así, los episodios de rechazo del injerto durante el embarazo se presentan de forma esporádica y generalmente son consecuencia de niveles subterapéuticos de los inmunosupresores, por lo que responden con prontitud a un incremento de la inmunosupresión, siendo o no complementada la terapia con pulsos de metilprednisolona.^{6,178}

Es por esto que, los tratamientos inmunosupresores habituales (corticoides, ciclosporina, tacrólimus, azatioprina o micofenolato mofetilo) pueden requerir el ajuste de dosis durante el embarazo.¹⁸¹

Conviene recordar a las receptoras de un trasplante hepático que la alteración de las enzimas hepáticas durante el embarazo debe ser investigada, no sólo en relación al rechazo del injerto, sino también en relación a otras enfermedades como la hepatitis viral, la colelitiasis, colestasis del embarazo, no habiendo ninguna contraindicación para la realización biopsia de hígado, si fuese necesario. Los niveles en suero de fármacos inmunosupresores deben ser controlados al menos una vez al mes para asegurarse de que se mantengan en el rango terapéutico.¹

Como ya se ha comentado anteriormente, se ha comunicado un riesgo 2-veces mayor de admisión antes del parto en receptoras de aloinjertos hepáticos, lo que sustenta una incidencia aumentada de resultados adversos del embarazo en esta compleja población

de pacientes. Es de destacar que aproximadamente un 17% de los ingresos se deben a complicaciones hepáticas, incluyendo fracaso del injerto y/o rechazo (5%).²⁴

En el NTPR del 2006, 7% de los embarazos se complicaron por el rechazo agudo, 8% de los embarazos sufrieron complicaciones a consecuencia dicho rechazo agudo, y 8% perdieron sus injertos al cabo de dos años del parto: lo que no resultó ser significativamente diferente con respecto de la población trasplantada no embarazada.²⁸

Otros estudios que han empleado como criterios diagnósticos variables y la utilización de forma inconsistente de la biopsia para la confirmación han comunicado tasas de rechazo durante el embarazo de 0% a 17% (Tabla 8).^{9,12,15,17,32}

Finalmente, e independientemente del estatus del trasplante, se ha observado un mayor riesgo de admisión antes del parto entre aquellas que no son de raza blanca y aquellos sin seguro de salud privado, esto tal vez y en parte debido a la subóptima atención ambulatoria, ya que estos factores han sido asociados a un menor acceso a la atención prenatal en los EE.UU.¹⁹⁴

Tabla 8 Resultados obstétricos entre los receptores de trasplante hepático a partir de una selección de publicaciones

Datos de origen	Embarazos (partos)	Abortos espontáneos (%)	Parto por cesárea (%)	Trabajo de parto prematuro (<37 semanas; %)	Rechazo del injerto (%)	HTA durante el embarazo (%) * _
Registros						
NTPR (2006) ²⁸	205 (151)	19	35	35	7	34
Reino Unido Registro de trasplantes (2007) ²⁹	18 (11)	11	62	50	—	—
Series de casos						
Christopher et al. (2006) ²⁸	70 (50)	19	40	27	17	20
Jain et al. (2003) ³⁰	49 (49)	—	47	49	—	11
Nagy et al. (2003) ⁹	38 (24)	11	46	29	17	21
Patapis et al. (1997) ³¹	29 (15)	17	20	—	13	33
Raakow et al. (2001) ³²	28 (21)	—	48	19	0	43
Wu et al. (1998) ¹⁵	22 (22)	—	32	14	5	14
Scantlebury et al. (1990) ¹²	19 (19)	—	63	53	5	32
Estudios de base poblacional						
Coffin et al. (2009) ²⁴	206 (146)	5	38	27	5	30

Abreviatura: NTPR, Registro Nacional de Trasplante de embarazo.
Algunos estudios incluyeron pacientes con hipertensión preexistente.

1.1.3.2.3. Complicaciones evolutivas gestacionales después de un trasplante de hígado

Desde los primeros artículos publicados se ha observado que la inmunosupresión no predispone a la aparición de infecciones oportunistas en el recién nacido, así como tampoco parece influir en el desarrollo, tanto prenatal como postnatal en los recién nacidos.^{15,195}

Tampoco se ha relacionado a los inmunosupresores empleados (ciclosporina, tacrólimus, azatioprina, esteroides) con fenómenos teratogénicos.^{21,196}

No se dispone de suficiente información en humanos para establecer la seguridad de otros inmunosupresores como el micofenolato mofetilo o los anticuerpos monoclonales.^{196,26} En cambio, parece observarse una mayor tendencia a la prematuridad, al bajo peso en recién nacidos y al aborto espontáneo en estas pacientes.^{21,22}

Probablemente, factores concurrentes como la insuficiencia renal o la diabetes mellitus secundaria a la corticoterapia podrían favorecer estas complicaciones, ya que se ha observado que estos dos factores son predictivos de complicaciones evolutivas durante el embarazo.^{22,23}

Se podría afirmar que el riesgo más bajo de sufrir complicaciones evolutivas durante la gestación estaría definido por la función normal del injerto hepático, la ausencia de rechazo previo, un período mínimo transcurrido de 1 o 2 años entre trasplante y

concepción, y la ausencia de hipertensión arterial o un buen control de la presión arterial en caso de existir ésta.^{22,26,196}

No obstante, la oportunidad de aceptar el deseo de una paciente trasplantada de ser madre ha de ser individualizada y sopesada pues no hay normas de consenso totalmente establecidas. En definitiva, el deseo de la maternidad de la paciente y la función estable del injerto hepático son las piedras angulares para decidir la opción del embarazo.

Tras una revisión de 48 embarazos en 34 receptoras de trasplante de hígado,²¹ concluyeron que, si bien existe una alta tasa de prematuridad y bajo peso neonatal; y que las mujeres receptoras de un trasplante de hígado pueden embarazarse sin peligro, los embarazos en esta población deberían de ser considerados de alto riesgo, y requerir una monitorización cercana de la función hepática, especialmente la función alterada del injerto durante el embarazo.

Las admisiones anteparto y complicaciones y muertes fetales, en general son de 2 a 3 veces mayores. En adición, los cargos hospitalarios son 10% a 23% más altos en las receptoras de aloinjertos hepáticos.²⁴

Regan y Rai (2000)¹⁹⁷ reportan que los recién nacidos de pacientes con un trasplante hepático exhiben un riesgo 3 veces superior de complicaciones, sobre todo la muerte fetal (6% versus 2% en los controles), siendo codificadas, la mayoría de estas muertes como abortos espontáneos o pérdidas, las cuales son generalmente definidas como muerte fetal que ocurre antes de la semana 22 de la gestación.

La tasa de pérdida fetal entre las receptoras de trasplante hepático ha mejorado en las últimas comunicaciones (Tabla 8).^{9,17,28,29,31}

El NTPR del 2006, de 205 embarazos en pacientes con un trasplante hepático ortotópico descritos, publica que 19% y 2% terminaron en abortos espontáneos y natimuecos, respectivamente. Por otro lado, en el King's College Hospital, Christopher et al. (2006)¹⁷ comunican una tasa de abortos espontáneos del 19% entre 70 embarazos en los receptores de THO.

Entre los principales resultados adversos fetales referidos se incluyen los partos prematuros, sufrimiento fetal, y restricción en el crecimiento.^{9,12,17,28,30}

Debido a las limitaciones en los datos disponibles, no podemos discriminar el impacto relativo de los factores específicos maternos y los fármacos inmunosupresores en el riesgo de estas complicaciones. Sin embargo, es importante resaltar que la incidencia de anomalías congénitas (presumiblemente malformaciones evidentes detectables en el período postparto temprano) no se ha observado que difiera con la de la población en general. A pesar de que los datos provistos en los diversos estudios avalan la seguridad de los inmunosupresores durante el embarazo, no se puede descartar la subestimación de los hechos. Esto se debe, entre otros, a la insensibilidad de la codificación mediante el ICD-9-CM, a la falta de una vigilancia médica rigurosa (por ejemplo, en comparación con un programa de vigilancia prospectivo), y a la limitación del seguimiento al índice de hospitalización. Por otra parte, el tamaño de las muestras obtenidas hasta la fecha sigue siendo, probablemente demasiado pequeño para detectar eventos poco comunes, tales como malformaciones congénitas descritas con la exposición intrauterina a

micofenolato mofetilo.¹⁷³ Finalmente, no se observaron diferencias entre grupos con respecto a otras complicaciones obstétricas tales como infecciones, problemas placentarios, y trastornos tromboembólicos.

En concordancia con otros artículos (Tabla 8),⁹ registraron una mayor tasa de partos por cesárea entre las receptoras de un trasplante hepático al compararla con los controles (38% versus 24%). Sin embargo, tras un ajuste multivariante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Es probable que esta aparente mayor tasa de partos por cesárea haya sido debida a las comorbilidades y complicaciones del embarazo (por ejemplo, preeclampsia y sufrimiento fetal) más que el propio trasplante por sí mismo.¹⁹⁸

Un hallazgo interesante de estos autores es la aumentada frecuencia de partos por cesárea entre las pacientes trasplantadas a lo largo del tiempo (de 27% durante el período 1993-1999 a 46% en el período 2000-2005). Este incremento podría atribuirse a cambios temporales en la gravedad de la enfermedad y/o en el cambio de actitud de los médicos hacia las diferentes modalidades del parto.²⁴

Se ha referido una mayor probabilidad de disfunción renal durante el embarazo en receptoras de un trasplante hepático con el uso de CSA que con tacrólimus¹⁹⁹, constituyendo un factor de riesgo importante en los resultados del embarazo.

Finalmente, se cuestiona si la enfermedad hepática que motivó el trasplante podría tener algún papel en el resultado de la gestación, ya que entre otros, se ha observado una frecuencia mayor de abortos en las pacientes con cirrosis autoinmune.¹⁹¹ Mecanismos relacionados con la enfermedad, tales como la presencia de anticoagulante lúpico, que

es común en las mujeres con hepatitis autoinmune, y que es conocido por estar relacionado con los abortos en las mujeres que no fueron trasplantadas, podría tener algún papel.²⁰⁰ Por esta razón, los receptores de un trasplante hepático con antecedentes de enfermedad autoinmune deberían de ser examinadas en relación a condiciones tales como el anticoagulante lúpico.¹⁹¹

1.1.3.2.4. Resultados obstétricos

Las muertes maternas y la mayor parte de los resultados obstétricos adversos no difieren significativamente entre las pacientes trasplantadas y los controles.²⁴ El parto vaginal debe ser la meta de cualquier embarazo en una paciente con trasplante, y la cesárea se reserva para las mismas indicaciones obstétricas que cualquier embarazo. Si se elige la cesárea, la cirugía previa puede dificultar la técnica quirúrgica.²

Se ha referido una mayor frecuencia de cesáreas en pacientes con trasplante hepático previo⁴, constituyendo el sufrimiento fetal un indicador importante para la cesárea en estas mujeres.¹

Incluso en los centros en los que únicamente se realizan las cesáreas por razones obstétricas, la tasa es superior al 50%¹⁸², siendo similares los índices de cesáreas comunicadas entre las trasplantadas tratadas con ciclosporina, al compararlos con los del grupo tratado con tacrólimus.⁴

1.1.3.2.5 Resultados neonatales y lactancia

La revisión de la literatura muestra una incidencia de 3% de malformaciones en hijos de madres trasplantadas, lo cual es comparable a la incidencia en la población general.¹⁹¹

La terapia inmunosupresora intraútero parece afectar mínimamente a la organogénesis. Sin embargo, las recomendaciones actuales son las de que debe de llevarse a cabo una vigilancia a largo plazo para determinar si los niños nacidos de mujeres con trasplante hepático ortotópico tienen riesgo de desarrollar ciertos trastornos inmunitarios, oncológicos o metabólicos durante la adolescencia y la adultez.¹

Desde el punto de vista fetal, la evolución habitual es el nacimiento de un niño sano, sin malformaciones. El nacimiento prematuro y retraso del crecimiento intrauterino son habituales y reflejan en parte la mayor frecuencia de hipertensión y preeclampsia en esta población de mujeres.⁵

En una serie de 9 embarazos en 627 mujeres que hasta el año 1993 habían recibido un trasplante hepático bajo inmunosupresión con FK506 en el Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh (University of Pittsburgh Medical Center)¹⁶⁷ en cinco de siete recién nacidos, de los cuales los niveles de potasio estaban disponibles, se encontró una hiperpotasemia (rango 6.1-10.9 mEq / L) en el momento del nacimiento, la cual se resolvió espontáneamente en 24-48 horas sin ningún tratamiento. Por otro lado, un recién nacido de una paciente cocainómana, presentó hipoxemia, resultando positivo a cocaína y permaneciendo en la incubadora por 2 semanas, período tras el cual se recuperó. En otro caso, un bebé que nació de una madre con insuficiencia renal durante el embarazo sufrió de anuria durante 36 horas, secundaria a la alta concentración de

FK506 en la médula, pero recuperó la función renal normal en 1 semana. La única muerte neonatal ocurrió dos horas después del nacimiento en un prematuro de 22 semanas, cuya madre de 20 años de edad había concebido un mes después del trasplante. Esta paciente tenía evidencia de CMV en la sangre y el tracto gastrointestinal y fue tratada con ganciclovir. Para la fecha del artículo, ocho de los nueve recién nacidos estaban vivos y se estaban desarrollando normalmente. En conclusión, las pacientes receptoras de un trasplante hepático en terapia con FK506 parecen tener un curso normal del embarazo y, en la mayoría de los casos, dan a luz bebés normales y saludables.

Ville et al. (1992)¹⁶⁶ en un informe del curso y resultado de 19 embarazos en 19 receptoras de THO desde 1985 hasta 1993, en 775 pacientes que recibieron un trasplante hepático, comunican cuatro abortos espontáneos, tres abortos terapéuticos debido a la función hepática comprometida, y ningún parto pretérmino. El peso al nacer fue normal para la edad gestacional en 10 de los 11 casos, con un valor promedio de 2990 +/- 370 g.

En otro estudio,¹ no reflejan la existencia de anomalías congénitas o defectos de nacimiento en los recién nacidos de una serie de 17 embarazos, exhibiendo un desarrollo mental y físico normales al cabo de un año en 15 de 16 recién nacidos. Sólo uno presentaba un trastorno del habla.

Los fármacos inmunosupresores se excretan por la leche humana, siendo encontrados en las mismas cantidades en el suero materno, aunque la dosis recibida por el lactante es generalmente pequeña. La mayoría de los médicos contraindican la lactancia materna en

las mujeres con la terapia inmunosupresora para evitar la exposición del bebé a los medicamentos tóxicos.^{2,181}

1.1.3.2.6. Recomendaciones en mujeres trasplantadas en edad fértil

Las pacientes con fracaso hepático sufren de irregularidades del ciclo menstrual o amenorrea, restaurándose el patrón menstrual tras el trasplante.¹⁸¹

Hoy por hoy se acepta que un embarazo planeado es posible entre las receptoras de un trasplante de hígado por lo menos 1 año después del trasplante, con la función del injerto estable y bajo tratamiento inmunosupresor, para minimizar los riesgos de parto prematuro y de la hipertensión inducida por el embarazo.¹⁸¹

Los embarazos después de un trasplante hepático ortotópico se asocian generalmente a altas tasas de éxito y a bajas tasas de complicaciones si se respetan determinadas normas. El embarazo en trasplantadas debe ser considerado de alto riesgo y requiere una atención multidisciplinaria prenatal con un estrecho seguimiento de la terapia inmunosupresora, la función renal, del injerto hepático y el diagnóstico precoz y tratamiento adecuado de cualquier complicación. El parto vaginal es preferible siempre que sea posible, y no se recomienda la lactancia materna sobre la base de los conocimientos actuales.¹⁰

Los principales puntos clave en el seguimiento del embarazo en receptoras de un trasplante hepático ortotópico se resumen a continuación:¹⁰

1. Cualquier embarazo es considerado de alto riesgo y necesita de acompañamiento multidisciplinar especializado.
2. El embarazo se considera más seguro después del primer año del trasplante en pacientes con buen estado general, con un correcto funcionamiento del injerto, sin evidencia de disfunción renal o hipertensión no controlada y bajo un régimen de inmunosupresión estable.
3. El tratamiento inmunosupresor debe ser mantenido y los niveles séricos de los fármacos inmunosupresores deben ser monitorizados con frecuencia. Se deben evitar las drogas como el micofenolato y sirolimus, que se deben suspender, si es posible, seis semanas antes de la concepción.
4. Se recomienda investigar con prontitud las anomalías de las enzimas hepáticas, y si es necesario, con biopsia.
5. Los episodios de rechazo son raros pero pueden ocurrir, incluso en el período posparto inmediato. Por lo tanto, es importante mantener una estrecha vigilancia de los niveles de inmunosupresión en las primeras semanas después del nacimiento.
6. Se debe realizar un seguimiento durante todo el embarazo y tratar rápidamente complicaciones tales como la diabetes, la hipertensión, la preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino y las infecciones.
7. La vía vaginal es preferible siempre que sea posible.
8. La lactancia materna no se recomienda.

Diversos estudios, incluyendo series de casos y registros de voluntarios, reflejan que si bien la mayoría de los embarazos en pacientes con un trasplante hepático ortotópico

desembocan en resultados favorables, tanto las madres como sus hijos presentan un mayor riesgo de complicaciones²⁴, siendo la tasa de morbilidad y mortalidad materna más altas que en la población general.¹⁸¹

El feto también está expuesto a riesgos tales como la prematuridad inducida y la restricción del crecimiento intrauterino (crecimiento intrauterino retardado).^{25,181} El embarazo en los receptoras de injertos hepáticos requiere el seguimiento conjunto por el especialista en trasplantes y el pediatra perinatólogo, lo que se traduce en la mayoría de los casos en un resultado exitoso para ambos, la madre y el niño.²⁵

1.1.4. Embarazo a término en receptora de trasplante hepático en España

La única referencia encontrada hasta la fecha en España al respecto es la comunicación con el título “Embarazo Tras Trasplante Hepático Ortotópico: Nuestra Experiencia en los Últimos 10 Años” presentado por Gómez Arriaga et al., en el 30 Congreso SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia), celebrado en Barcelona en el 2009.²⁰¹

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre 2 casos de embarazos ocurridos en mujeres en edad fértil sometidas a trasplante hepático ortotópico diagnosticados en el Hospital Universitario 12 de Octubre en el periodo comprendido entre enero de 1997 y enero de 2009. Estos dos casos forman parte de nuestra serie.

1.1.5. La función biosintética hepática y analítica sanguínea durante embarazo

Es imprescindible comprender la influencia del embarazo normal en estas pruebas de laboratorio antes de que las mismas sean utilizadas para diagnosticar disfunción hepática durante el embarazo.²⁰²

a) Transaminasas

La transaminasa glutámico oxalacética sérica (GOT o SGOT), llamada también aspartato aminotransferasa (AST), y la transaminasa glutámico-pirúvica o GPT (también llamada alanina aminotransferasa o ALT, anteriormente conocida), son utilizadas comúnmente como indicadores de función hepática.

Ambas enzimas catalizan la transferencia de un grupo amino al aspartato o a la alanina. La AST es una enzima mitocondrial localizada en forma ubicua en todo el cuerpo, mientras que la ALT es una enzima citosólica localizada principalmente en los hepatocitos, con una expresión más baja en el riñón.²⁰³

El daño hepatocelular tiene como resultado la liberación rápida de aminotransferasas. Las concentraciones máximas de AST son alcanzadas 24–36 horas después de la agresión y retornan a la normalidad en 3–6 días. Aunque las concentraciones de AST y ALT permanecen dentro de límites normales durante la gestación^{204,205,206}, las concentraciones séricas de ambas aminotransferasas son más altas al final de la

gestación que durante el primer trimestre, con aumentos adicionales durante trabajo de parto.²⁰⁴

Aunque las variaciones en las concentraciones séricas de aminotransferasas pueden ocurrir durante la gestación, cualquier elevación que exceda el límite superior del rango normal de referencia requiere de evaluación adicional. La concentración elevada en suero tanto de AST como de ALT pueden reflejar daño del hepatocito.²⁰³

Las pacientes con hepatitis agudas exhiben concentraciones de aminotransferasas que por lo regular exceden 10–20 veces el límite superior normal siendo el aumento en las concentraciones de aminotransferasas séricas menos marcado en pacientes con hepatitis crónica. Por otro lado, la razón AST / ALT es generalmente menor de 1 en pacientes con hepatitis viral aguda.

Las modestas elevaciones de aminotransferasas son comúnmente observadas en pacientes con afección hepática alcohólica. En estos pacientes, la razón AST / ALT es generalmente mayor de 1.

Otras causas de ligera elevación de la AST y ALT incluyen la congestión pasiva del hígado, el daño hepatocelular inducido por medicamentos, neoplasias hepáticas, y las infecciones virales sistémicas como la mononucleosis infecciosa. En pacientes con cirrosis crónica de larga duración, las concentraciones AST / ALT pueden estar cerca de normal.

Diversas enfermedades específicas del embarazo están asociadas a concentraciones elevadas de aminotransferasas. Un aumento en las concentraciones de AST y de ALT caracteriza al hígado graso agudo de embarazo (AFLP por sus siglas en inglés). El aumento en las concentraciones de las aminotransferasas en la AFLP es generalmente moderado, con la mayoría de las pacientes exhibiendo concentraciones enzimáticas menores de 1000 UI.²⁰⁷ Ligeras a moderadas elevaciones de las aminotransferasas AST y ALT se observan con frecuencia en mujeres embarazadas con hiperémesis gravídica o colestasis intrahepática.^{208,209}

Las concentraciones aumentadas de aminotransferasas caracterizan a la preeclampsia y al síndrome de HELLP (hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, y trombocitopenia). Similar a la afección hepática alcohólica, las concentraciones séricas de AST exceden típicamente a aquellas de ALT en estas condiciones.²⁰³

b) Fosfatasa alcalina

La fosfatasa alcalina (FA) está constituida por un grupo de enzimas que se expresan en diferentes tejidos incluyendo el hígado y tracto biliar, hueso, tracto gastrointestinal, y placenta.²¹⁰

Los osteoblastos producen fosfatasa alcalina, y las concentraciones enzimáticas están comúnmente elevadas en niños y adolescentes debido al crecimiento y remodelamiento activo del hueso.²¹¹

La concentración sérica de fosfatasa alcalina se encuentra elevada durante todo el embarazo, haciendo un pico en el tercer trimestre.^{204,206,212,213,214,215}

Cerca del parto, 50% de las parturientas tienen elevadas concentraciones de fosfatasa alcalina de una a dos veces el límite superior normal, 29% tienen concentraciones dos o tres veces el límite superior normal, y 6% tienen concentraciones mayores que tres veces el límite superior de lo normal. El 15% restante exhibe concentraciones enzimáticas dentro de rango de referencia de la mujer no embarazada.²¹⁶

Varias fuentes contribuyen a la concentración sérica elevada de fosfatasa alcalina. La fuente más importante es la fosfatasa alcalina placentaria²⁰⁴, la cual contribuye con un 40%-60% del incremento en la fosfatasa alcalina.^{214,217,218} Como es de esperar, la fosfatasa alcalina placentaria es casi indetectable en las seis semanas después del parto.²¹⁸ La producción ósea de fosfatasa alcalina también se encuentra incrementada en la embarazada^{214,217,218} y permanece elevada por 6 semanas después del parto²¹⁸ En contraste, la fosfatasa alcalina hepática permanece sin cambio durante el embarazo.²¹⁸

Las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina se encuentran frecuentemente elevadas en la obstrucción biliar tanto intra- como extrahepática así como en paciente con tumores hepáticos. La liberación de fosfatasa alcalina hepática también se eleva durante la congestión hepática e infecciones virales tales como la mononucleosis infecciosa. Las causas comunes de elevaciones de fosfatasa alcalina provenientes del hueso incluyen fracturas, crecimiento óseo durante la infancia y adolescencia, tumores y enfermedad de Paget.

La gamma glutamil transferasa hepática específica (GGT) y la 5'-nucleotidasa pueden ser utilizadas para distinguir las fuentes de fosfatasa alcalina hepáticas y las extrahepáticas. Aunque el incremento fisiológico de la fosfatasa alcalina durante el embarazo dificulta su utilidad diagnóstica, la elevación marcada caracteriza condiciones que típicamente ocurren tardíamente en el embarazo, tales como la colestasis intrahepática del embarazo, y la AFLP. De forma interesante, ha sido reflejado que la síntesis de fosfatasa alcalina placentaria es más baja en embarazos con preeclampsia que en controles normotensivos.²¹⁴

La GGT, producida primariamente en los hepatocitos, cataliza el transporte de aminoácidos a través de las membranas celulares. La actividad GGT también ha sido demostrada en el tejido placentario.²¹⁹ Sin embargo, las concentraciones séricas de GGT se mantienen dentro de los límites normales durante el embarazo^{219,206} e inclusive aún disminuyen durante los trimestres segundo y tercero del embarazo.²⁰⁴

La determinación de las concentraciones de GGT se utiliza frecuentemente para evaluar los valores aumentados de fosfatasa alcalina. Los valores elevados de fosfatasa alcalina en el contexto de una concentración normal de GGT no sugieren una etiología hepatobiliar. Las patologías asociadas con la elevación de la concentración de GGT incluyen la enfermedad del tracto biliar, daño agudo hepatocelular, hepatitis, y tumores hepáticos. La GGT se encuentra frecuentemente elevada en pacientes con alcoholismo, inclusive sin enfermedad hepática aparente.²¹⁶ Otras etiologías asociadas a una concentración elevada de GGT incluyen el infarto agudo del miocardio y la ingestión de altas cantidades de acetaminofén o fenitoína. La determinación de GGT durante el

embarazo puede ser utilizada para distinguir entre las elevaciones fisiológicas y patológicas de fosfatasa alcalina.²⁰³

Los rangos de normalidad durante el embarazo para los parámetros ALT, fosfatasa alcalina, AST, creatinina, GGT, recuento de leucocitos, recuento de neutrófilos se muestran en la

Tabla 9.²⁰³

En la enfermedad hepática la actividad de la GGT se correlaciona bien con los niveles de fosfatasa alcalina, pero raramente los niveles de GGT pueden ser normales en la colestasis intrahepática como en el caso de algunas colestasis familiares intrahepáticas.²²⁰

Los niveles de ALT exceden a los de AST en la hepatitis tóxica, hepatitis viral, hepatitis crónica activa y hepatitis colestásica.²²¹

Tabla 9 Rangos de normalidad durante el embarazo para diversos parámetros^{203,222}

Suero	Uds.	12 semanas		24 semanas		36 semanas		No embarazadas.	n
		1° trim. ‡	n	2° trim. ‡	n	3° trim. ‡	n		
ALT ^{204,205,223}	U/L	4–28 (89)	29	4–28 (89)	29	0–28 (78)	29	5–29	121
FA ^{202,204,217,218,223,224,225;226,227}	U/L	22–91 (90)	29	33–97 (105)	29	73–267 (274)	29	38–98	121
AST ^{202,204,205,223,224,228,226,227,}	U/L	4–30 (85)	29	1–32 (80)	29	2–37 (100)	29	9–32	121
Creat ^{202,223,224,226,229,}	umol/L	25–79 (71)	29	25–74 (68)	29	23–93 (79)	29	50–90	121
GGT ^{204,205,223, 227,228}	U/L	9–28 (86)	29	4–28 (76)	29	7–32 (95)	29	14–33	121
Recuento de leucocitos ²³⁰	$\times 10^9/L$	3.9–11.9 (144)	29	5.0–12.6 (160)	29	5.3–12.9 (165)	29	-	-
Recuento de neutrófilos ²³¹	$\times 10^9/L$	2.82–8.23 (175)	29	3.4–9.36 (202)	29	3.79–9.67 (213)	29	0.92–5.40	121

‡ Intervalo de referencia (media durante el embarazo + media durante el período de no embarazo*)

Nota. Los intervalos de referencia son específicos del laboratorio y método. Debe de tenerse precaución al aplicar intervalos de referencia publicados a pacientes evaluados utilizando diferentes ensayos en diferentes laboratorios. Cada laboratorio debe de establecer su propio intervalo de referencia.

2. Hipótesis de trabajo y objetivos

2.1. Hipótesis de trabajo

La presente investigación es de naturaleza mixta, tanto exploratoria como analítica.

Desde el punto de vista exploratorio, no se parte de ninguna premisa ni hipótesis básica, y basándonos en lo planteado anteriormente, por otro lado la naturaleza mixta del estudio nos permite esbozar una serie de preguntas muy generales acerca de la presencia o no de patrones clínicos y analíticos que pudiesen clarificar acerca del impacto fisiológico del embarazo en el injerto hepático y viceversa, tomando en cuenta ciertas variables antropométricas tales como edad de gestación, lapso de tiempo transcurrido entre el trasplante y la gestación, etc.

2.2. Objetivos

A la luz de lo esgrimido en el punto anterior se plantean los siguientes objetivos:

1. Valorar el impacto fisiológico del embarazo en el injerto hepático y viceversa, tomando en cuenta ciertas variables antropométricas tales como edad de gestación, lapso de tiempo transcurrido entre el trasplante y la gestación, etc., constituye junto con la descripción detallada de los casos el principal objetivo del presente estudio.
2. Identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos, en nuestro caso el de mujeres que se han embarazado tras un trasplante hepático ortotópico o que

durante su embarazo han recibido un injerto hepático ortotópico, en el intervalo de tiempo comprendido desde el primer trasplante realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre hasta nuestros días.

3. Valorar la importancia de los antecedentes y posibles asociaciones con otros parámetros, tanto patológicos como fisiológicos, y así posibilitar la identificación de eventuales factores etiológicos detectados en la caracterización de los sujetos de acuerdo a las variables personales y temporales.
4. Evaluar el impacto del trasplante previo sobre los resultados maternos y fetales.
5. Determinar si se evidencian predictores independientes de complicaciones, y
6. Evaluar los resultados a lo largo de un periodo de tiempo. Describir los diferentes aspectos relacionados con el embarazo, labor, parto puerperio y seguimiento postparto, en mujeres sometidas a trasplante hepático en el Departamento de Trasplante de Hígado del Hospital 12 de Octubre.
7. Ofrecer una panorámica de la situación actual del embarazo en pacientes con trasplante ortotópico de hígado en uno de los mayores centros de trasplante de España al comparar los resultados del embarazo en las pacientes tratadas en la Unidad de Trasplante del Hospital Universitario 12 de Octubre con los de otros centros de trasplante a nivel internacional.

3. Pacientes y métodos

Se han registrado un total de 32 embarazos en 18 pacientes, de los cuales existe registro de 20 recién nacidos vivos. Con fines de comparación y a modo de referencia, se podría tomar las estadísticas del 2006 del NTPR, el cual, ha reportado 151 nacimientos entre

1991 y 2006.²⁸) correspondientes a un estimado de 736 embarazos en los EE.UU. entre 1993 y 2005 después de tener en cuenta el diseño muestral estratificado de la base de datos del NIS (Healthcare Cost and Utilization Project Databases, 1998–2005).

3.1. Limitaciones metodológicas de los estudios publicados en la literatura

Algunas series unicéntricas publicadas, tales como las de Christopher V et al., (2006)¹⁷ y Jain et al., (2003)³⁰, están sujetas a un sesgo de referencia (verbigracia, estudios desde centros de trasplantes).

En forma similar, los registros de embarazos pueden estar limitados por una tendencia a comunicar preferentemente resultados adversos y/o no referir embarazos en general.²⁸

Otros estudios presentan las limitaciones inherentes a la utilización de las bases de datos administrativos y a la validez de la codificación ICD-9-CM, ya que, aunque los códigos relacionados al embarazo no han sido validados en el Muestra Nacional de Pacientes Hospitalizados («Nationwide Inpatient Sample» o NIS por sus siglas en inglés), ellos han sido utilizados en estudios previos^{232,233}.

Para los estudios que utilizan la base de datos del NIS, la misma incluye datos con respecto a hospitalizaciones relacionadas solamente con el embarazo, por lo que no se pueden hacer inferencias con respecto a que las tasas de concepción y abortos son probablemente más comunes entre transplantadas.^{17,28,9}

Además, el NIS no incluye datos con respecto a la inmunosupresión, la indicación de trasplante hepático, o el intervalo entre el trasplante y la concepción, todos los cuales pueden estar asociados con el riesgo de eventos adversos. Por ejemplo, varios estudios han mostrado tasas más bajas de complicaciones, incluyendo aborto espontáneo, prematuridad, y rechazo del injerto, en concepciones pospuestas al menos un año después del trasplante.^{17,9}

Por último, el NIS incluye solamente los resultados hospitalarios; y los resultados a largo plazo tales como el desarrollo infantil no se están disponibles.²⁴

Por esta misma vía de comparación, otras series publicadas presentan fortalezas tales como el sustentarse en el diseño muestral estratificado de la base de datos del NIS²³⁴ el uso de grupos control apareados, basados en la edad, hospital, y año de admisión. Este último para tomar en cuenta la variabilidad de los resultados de índole temporal o específica del centro, ajustes para aquellas diferencias en factores potenciales de confusión (verbigracia, factores sociodemográficos y comorbilidades) entre casos y controles.²⁴

Es por esto que, debido a que las pacientes con trasplante hepático tienden a tener más comorbilidades que la población general en edad de concebir, es vital ajustar para estas diferencias cuando se comparen resultados obstétricos.²⁴ La naturaleza de nuestro estudio unicéntrico permite controlar al menos algunas de las limitaciones presentadas.

En cuanto a las motivaciones y objetivos perseguidos en el presente estudio, si bien el embarazo no tiene un efecto negativo en la función del injerto hepático o la

supervivencia si la mujer ha tenido una función hepática estable antes de la gestación¹⁹³, por otro lado no existen referencias acerca de qué tan fisiológico resulta el embarazo en estas pacientes que sobrellevan un embarazo normalmente. El corroborar los hallazgos reflejados en la literatura internacional, así como la búsqueda de otros factores que soporten la idea de que un embarazo en estos pacientes resulta tan fisiológico como en el resto de la población, constituye una de las motivaciones principales de la presente tesis doctoral.

Por otro lado, también se plantea la hipótesis, en concordancia con los hallazgos de Coffin et al., (2010)²⁴ de que las pacientes tratadas en centros de trasplante habrían mejorado los resultados obstétricos, conforme se incrementa la experiencia acumulada en el manejo multidisciplinario. Es por esto que en el presente estudio la descripción de casos se hará por fecha de trasplante, para permitir ver la evolución de esta mejoría.

Otro aspecto a elucidar en el presente trabajo es el de corroborar lo planteado por Goarin et al. (2010)²⁵ en términos del consenso alcanzado de que el rechazo agudo y la pérdida del injerto no parecen estar influenciadas por el embarazo. Es por esto que, se las intentó contactar por teléfono a aquellas pacientes que habían dejado de asistir a los controles periódicos, para interrogarlas acerca del estado de salud de sus hijos y del estado de salud de su injerto, entre otros.

3.2. Procedimientos y softwares estadísticos

Para los datos cuantitativos, el análisis se realizó mediante el test de Kruskal-Wallis para la comparación entre grupos. Las diferencias de proporciones se realizó mediante la prueba exacta de Fisher cuando los valores esperados eran <5 , y la prueba de chi-cuadrado para tablas 2×2 , cuando los valores esperados en las celdas fue > 5 . Los datos se expresaron como mediana y su rango.

Se implementó un análisis de componentes principales con la finalidad de efectuar una reducción dimensional de los parámetros hepáticos (SGOT, SGPT, GGT, fosfatasa alcalina) en los tres primeros trimestres. Esto permitió “resumir” en dos dimensiones o componentes principales dichos parámetros para así facilitar su interpretación.

Para evaluar la relación entre variables cuantitativos se utilizaron coeficientes de correlación junto a su significación estadística.

Los análisis se realizaron utilizando los programas estadísticos SPSS versión 17, MINITAB versión 15 y el SAS versión 8.2.

El nivel de significación utilizado para los análisis estadísticos será el de $p \leq \alpha = 0,05$.

Mediante un cuestionario y los datos de seguimiento ambulatorio se registraron las siguientes variables: edad actual, la etiología de la enfermedad hepática, el actual esquema de inmunosupresión, enfermedades concomitantes, las prácticas anticonceptivas antes y después de terapia de reemplazo hormonal, las características de

embarazo después del trasplante, entre otros. Dada la naturaleza mixta del estudio, esto es exploratorio y analítico, se utilizaron preguntas abiertas.

Los expedientes médicos fueron revisados en términos de los resultados de las pruebas bioquímicas con el fin de caracterizar la función actual del injerto hepático, valorándose como normofuncionante cuando los niveles séricos de enzimas hepáticas (transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina) se encontraban dentro del rango normal publicado en la literatura (

Tabla 9).

También se recogieron los siguientes datos maternos y fetales: edad materna al momento de la concepción, el intervalo entre el trasplante hepático y el embarazo, el régimen de inmunosupresión en el momento de la concepción, del funcionamiento del injerto del hígado en los días previos a la concepción, durante y después del embarazo, edad gestacional al nacimiento, tipo de parto (cesárea o natural), puntuación de Apgar, peso y sexo del recién nacido, complicaciones de la madre y del feto, entre otras.

3.2.1. Análisis de componentes principales. Limitaciones.

Hay un aspecto muy importante que se debe de puntualizar con respecto al tamaño de la muestra y la validez del análisis de componentes principales, y esto debido a que la teoría indica que se debe de ser muy cauteloso con la interpretación de los resultados de un análisis de componentes principales en donde se utilice una muestra pequeña. Así la

literatura plantea que se requiere una razón de casos a variables que sea de al menos 5 a 1²³⁵, o que el tamaño muestral sea al menos de 50.

Nuestro estudio, por limitaciones inherentes a la muestra, sólo dispone de un tamaño muestral de 18. Sin embargo esto no impide que el presente análisis de componentes principales permita orientar acerca de ciertos factores subyacentes con cierta confiabilidad, y esto es por las razones que se plantan que a continuación.

Si bien ²³⁶ afirman que la "adecuación de un tamaño muestral debería de ser evaluado a grandes rasgos en la siguiente escala: 50 - 100 muy pobre; 100 - pobre: 200 - aceptable; 300 - bueno; 500 muy bueno, 1000 o más - excelente", por otro lado ²³⁷ afirma que la regla general del tamaño muestral mínimo no es válida ni útil. Esta afirmación se encuentra sustentada, entre otros, por las conclusiones de Preacher y MacCallum (2002)²³⁸, acerca de que la calidad cae dramáticamente por debajo de tamaños muestrales menores de 20. Un tamaño muestral de 20 sobrepasa con creces la famosa barrera de 50 como límite inferior al tamaño muestral en un análisis de factores. Si bien, nuestro tamaño de muestra todavía es inferior a este límite, por otro lado Zhao N (2009)²³⁷ Preacher y MacCallum (2002)²³⁸ argumentan que no es el tamaño muestral el factor limitante sino el valor de las comunalidades obtenidas:

"A medida que las comunalidades sean altas (>0,60), el número de factores esperados es relativamente pequeño, y que el error del modelo es bajo (una condición que a menudo va de la mano con altas comunalidades), los investigadores y revisores no deberían de estar extremadamente preocupados acerca de los tamaños de muestras pequeñas".²³⁷

En otro orden, Costello & Osborne (2005)²³⁹, plantean que en el análisis de factores el concepto de "datos sólidos" está asociado a comunalidades uniformemente altas con cargas cruzadas o «cross loadings», y variables cargando fuertemente en cada factor. En virtud de lo expuesto, podemos afirmar con una relativa confianza que, a pesar del tamaño pequeño de muestra en el presente estudio, si se confirma la presencia de factores con altas comunalidades y fuertes cargas tras la rotación, los resultados serían confiables.

En adición a los requisitos planteados por Zhao N, (2009)²³⁷, y si bien no se pudo realizar una validación externa del tipo «split-sample validation», a continuación se describen los requisitos necesarios para una correcta validación interna de un análisis de componentes principales (de i a viii):

- (i) El análisis de componentes principales requiere que haya algunas correlaciones mayores de 0,30 (en color rojo) entre las variables incluidas en el análisis.
- (ii) Que la medida de adecuación muestral (o MSA) de Kaiser-Meyer-Olkin, (localizada en la matriz de correlación anti-imagen) sea mayor de 0,5, proveyendo soporte para la retención de la variable en el análisis.
- (iii) Que la MSA global para el conjunto de variables incluidas en el análisis exceda el requerimiento mínimo de ~0,50.
- (iv) Que la probabilidad asociada con el Test de Esfericidad de Bartlett sea menor que el nivel de significación.

- (v) Que de acuerdo al criterio de la raíz latente («latent root criterion») para el número de factores a extraer los valores «eigen» («eigenvalues») asociados a los componentes de dichos factores sean mayores de 1,0.
- (vi) Que la proporción de varianza acumulada explique más del 60% de la varianza total. En nuestro caso los dos componentes extraídos explican el 90,7% de la varianza.
- (vii) Que el valor de la comunalidad (que representan la proporción de la varianza en las variables originales que es explicada por la solución de factores) para cada variable sea igual o mayor a 0,50, en otras palabras que todas las variables con comunalidades de menos de 0,50 hayan sido removidas del análisis.
- (viii) Que al examinar el patrón de cargas de factores éste no posea una estructura compleja. La estructura compleja ocurre cuando una variable tiene cargas o correlaciones de $\geq 0,40$ en más de un componente. Si una variable posee una estructura compleja, debería de ser removida del análisis. Las variables que cargan únicamente en un componente son descritas como poseedoras de una estructura simple.

3.3. Definición y operacionalización de las variables

Se registraron en un cuaderno de recogida de datos las siguientes variables.

1. — Variables demográficas y asociadas al trasplante y embarazo
 - 1.1. Edad de la madre (años)

- 1.2. Fecha del trasplante hepático (y del retrasplante cuando aplique)
- 1.3. Tiempo de anticoncepción tras el trasplante (meses)
- 1.4. Tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo (meses)
- 1.5. Tiempo de gestación al momento del resultado obstétrico (meses)
- 1.6. Otras variables demográficas y asociadas al trasplante y embarazo
2. —*Indicaciones de Trasplante de Hígado
3. — Aspectos neonatales/perinatales
 - 3.1. Sexo del recién nacido
 - 3.2. *Peso al nacer (g)
 - 3.3. Longitud al nacer (cm).
 - 3.4. Otros aspectos neonatales/perinatales
4. —*Régimen de inmunosupresión — dosis (inicial, de reajuste y de mantenimiento) y fechas correspondientes para las siguiente medicación inmunosupresora
5. — Complicaciones maternas y neonatales durante el embarazo, labor, parto, puerperio y tras el puerperio
6. — Resultado obstétrico y fecha
 - 6.1. Parto único espontáneo (código ICD10 O80)
 - 6.2. Parto único con fórceps y ventosa extractora (código ICD10 O81)
 - 6.3. Parto único por cesárea (código ICD10 O82)
 - 6.4. Otros partos únicos asistidos (código ICD10 O83)
7. — Perfil sanguíneo materno durante el embarazo y seguimiento anual tras el parto.
 - 7.1. Se registró en serie a lo largo del embarazo la función renal: creatinina (mg/dl), la bioquímica hepática: GOT (U/l), GPT (U/l), GGT(U/l), fosfatasa alcalina (U/l), glucosa en ayunas (mg/dl), y el perfil leucocitario sanguíneo (leucocitos

($10^3/\text{ml}$), neutrófilos (%), plaquetas). Los rangos de normalidad durante el embarazo para las variables del perfil sanguíneo se presentan más adelante.

3.4. Supuestos y limitaciones más importantes

De la misma manera que lo comunicado en otros estudios acerca del mismo tema, diversos sesgos asociados a la observación epidemiológica (Vg. falacia de Berkson, sesgo de seguimiento, etc.) limitan parcialmente la validez de los datos en el presente estudio.

Por otro lado, la propensión a registrar preferentemente los eventos adversos en pacientes trasplantados debido a su tendencia a estar más enfermos, la pérdida del seguimiento de varios pacientes, el contacto puntual de algunas trasplantadas con la Unidad de Trasplante Hepático, y el hecho de que algunas embarazadas dieran a luz o fuesen seguidos en otros Centros, son factores limitantes a tener en cuenta en el actual estudio.

3.5. Fundamentos de la metodología

3.5.1. Tipo de estudio

El presente estudio está sustentado en un paradigma mixto.

Por un lado es un estudio de cohorte no-concurrente (retrospectivo o histórico) sin grupo control, de aquellos embarazos en pacientes trasplantados desde el inicio del programa de trasplante hepático en el Hospital Universitario 12 de Octubre hasta el mes de agosto de 2011.

Por otro lado, el presente estudio se presenta también como un análisis de una serie de casos que permitirá la caracterización de los sujetos de acuerdo a las variables descritas en otros estudios, con el fin corroborar los hallazgos comunicados en los mismos, además de ofrecer una panorámica de la situación actual en uno de los mayores centros de trasplante de España.

3.5.2. Población y muestra

El Hospital 12 de Octubre representaba aproximadamente para el 2007, según fuentes de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, es el hospital español que más trasplantes realizaba, alcanzando 285 intervenciones de este tipo, desde que comenzara su actividad en 1986, entre las cuales se encontraban 93 trasplantes de hígado.

Al incluirse la totalidad de los mismos en el estudio, el estudio está constituido por un censo y no una muestra. La población de nuestro estudio la constituyen 18 pacientes con un trasplante hepático ortotópico de las cuales existen registros de que se han embarazado o que estando embarazadas han sido receptoras de dicho trasplante.

3.5.3. Criterios de inclusión y exclusión

Fueron criterios de inclusión:

- Paciente receptora de un trasplante hepático que haya sido tratada en el Departamento de Trasplantes al momento del trasplante o tras el trasplante
- Historial de embarazo postrasplante o al momento del trasplante.

No hay criterios de exclusión

3.5.4. Recogida de datos

Se utilizaron las historias clínicas disponibles, los datos registrados en el departamento de trasplantes, así como entrevistas telefónicas en aquellas pacientes que realizaban su seguimiento en otros centros.

3.5.5. Aspectos éticos

Al considerarse un estudio epidemiológico, no se requirió la aprobación del Comité de Ética. Sin embargo, además de adoptarse procedimientos de disociación seguros, se solicitó a las pacientes el consentimiento informado verbal ante testigos. Se garantizó la confidencialidad de los datos de los sujetos y se veló porque se cumplieran en todo momento con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

4. Resultados

A continuación se presentan el análisis de la serie de casos tras una revisión de todas aquellas pacientes con un historial de embarazo postrasplante o al momento del trasplante hepático ortotópico en el Hospital Universitario 12 de Octubre, entre 1986 y 2011.

La casuística total la constituyen treinta y dos embarazos registrados (veinte de los cuales fueron nacidos vivos) en 18 mujeres con un trasplante hepático.

4.1 Descripción de los casos

Caso nº1

Trasplante hepático por insuficiencia hepática aguda fulminante en el 1990 en secundigesta de 32 años a las 28 semanas de gestación.

El embarazo desembocó en una cesárea a las 38 semanas de gestación, dos meses y medio después del trasplante, sin complicaciones neonatales.

La cesárea no fue motivada por indicaciones obstétricas estándar, sino que según el servicio de ginecología, se hizo por precaución debido a la particularidad del caso. El resultado fue el de un varón de 3000 g de peso y una longitud de 54 cm. En las

muestras de la herida de cesárea se cultivo un estafilococo coagulasa negativo. A raíz de su embarazo ha sufrido de cólicos nefríticos de repetición.

En 1998 el tratamiento inicial con ciclosporina fue cambiado a tacrólimus. En 2009 se añade MMF por autoinmunidad con ANA positivos y anticuerpos anticentrómero positivos. En el 2009 se le detecta un incremento en los niveles de transaminasas con leve citolisis oscilante. En 2010, los resultados de una biopsia hepática, percutánea para investigar la causa de la citolisis y evaluar posible cambio a m-TOR, son los de una hiperplasia nodular regenerativa difusa, objetivándose un granuloma epitelióide. El cuadro histológico fundamental es el de una hiperplasia nodular regenerativa que se correlaciona bien con una bioquímica de colestasis disociada. Adicionalmente se encuentra un granuloma epitelióide y un leve infiltrado inflamatorio con alta proporción de células plasmáticas que podría estar en relación con sus signos de autoinmunidad. No se observan hepatitis, ni rechazo.

En 2010 se le diagnostica un carcinoma de mama intraductal siendo tratado mediante cuadrantectomía mamaria más radioterapia.

Caso n°2

La paciente recibió un trasplante a consecuencia de una hepatitis fulminante en el año 1990 a los 25 años de edad, quedando embarazada dos años después. El embarazo se desarrolló sin incidencias.

Caso nº3

Paciente con trasplante hepático ortotópico a los 26 años (1992) por hepatitis fulminante secundaria a virus de la hepatitis B. Ocho años después (2000) queda embarazada.

Se le mantiene la inmunosupresión con tacrólimus durante el embarazo. No se registran incidencias. El 21/07/2003 se registra una analítica positiva para el marcador viral Anti-HBc. El 28-12-2007, se registra una analítica compatible con un diagnóstico de recidiva de la hepatitis B. El embarazo se mantuvo sin incidencias.

Caso nº4

Paciente con trasplante hepático ortotópico en 1988 a los 20 años de edad por cirrosis criptogénica.

La paciente presentó rechazo agudo post-operatorio, rechazo crónico al año y episodio de hiperglucemia e hipertensión arterial durante el tratamiento esteroideo. Es diagnosticada de TBC pleural en 1992 por criterios histológicos, iniciando tratamiento con isoniazida, rifampicina y pirazinamida.

Tras el trasplante, utilizó el preservativo como único método anticonceptivo. Tras la decisión de optar por la maternidad y suspender el uso del mismo, queda embarazada en menos de un año.

Así, 15 años tras el trasplante, en el 2003, a los 35 años, queda embarazada de su primer hijo, aumentándose la dosis de tacrólimus de 5 a 7 mg. para mantener los niveles en torno a 4 mg. Durante el embarazo, el cual transcurrió normalmente, las revisiones clínica y analítica cada 2 meses no reflejaron alteraciones, exceptuando prurito. Los controles fetales transcurrieron normalmente. El parto fue estimulado bajo anestesia epidural el día 23/10/03 a consecuencia de líquido amniótico meconial, realizándose parto instrumental con una edad gestacional 40 semanas, sin incidencias. Dio a luz un varón de 3330 g (percentil 25-50), talla 52 cm (percentil 75-90), perímetro cefálico 39 (percentil 50), test de Apgar al minuto y a los 5 minutos de vida, de 5 y 10 respectivamente. Se implementó lactancia artificial. Se comprobó la existencia de circular de cordón umbilical. Excepto una anemia, no se observaron otras alteraciones que desviaron el curso normal del puerperio.

Un año después (día 5939 del trasplante), por indicación ante un aumento de las transaminasas, una biopsia percutánea del injerto hepático muestra cambios mínimos en un tejido hepático que conserva la relación espacial entre venas centrales, y tractos portales, los cuales presentan ocasionalmente muy leve ampliación fibrosa. También algunos espacios porta presentan un infiltrado inflamatorio linfocitario con formación de algún ocasional agregado. No se observa relevante necrosis erosiva en la interfase. Los ductos biliares no presentan lesiones, ni se observa endotelitis en venas portales. Sin embargo se ha observado algún linfocito en venas centrales. En los lobulillos los hepatocitos se disponen en trabéculas y presentan ocasionalmente algún núcleo glucogenado, siendo mínimos los fenómenos necroinflamatorios lobulillares. No se ha observado esteatosis, ni siderosis, ni colestasis.

La paciente refiere no haber sufrido de abortos, ni previamente ni posteriores al embarazo. También refiere que el niño se encuentra sano, a excepción de un probable diagnóstico de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), ya que la analítica, electroencefalogramas y TAC resultaron normales.

Caso nº5

Paciente con trasplante hepático ortotópico a los 31 años (1999) por VHB y VHD más cirrosis macro – micronodular, la cual se embaraza a los 35 años.

Durante el embarazo se observa alteración analítica atribuida a reactivación de hepatitis por VHB, el cual es tratado con lamivudina, y añadiéndose adefovir un mes antes del parto. La inmunosupresión es mantenida con tacrólimus con leve aumento de dosis durante el embarazo (2 a 4 mg) para mantener niveles en torno a 4 mg. Se le hizo seguimiento clínico y analítico cada mes con estabilidad de la alteración analítica atribuida a reactivación de hepatitis por VHB.

En entrevista telefónica la madre refiere que, en el Hospital Universitario Severo Ochoa de Leganés tras un parto espontáneo, sin anestesia epidural y bajo administración de oxitocina, dio a luz el 01/10/2004 una niña de 3250 gr y una longitud de 52 cm. La serología de la niña resultó negativa para los virus de la hepatitis. La madre refiere que la terminación del embarazo aconteció 15 días antes de la fecha de salir de cuentas, por lo que se estima que fue a las 38 semanas. La paciente refiere no haber utilizado ningún método de anticoncepción antes del embarazo, siendo el mismo no planificado. Utilizó lactancia artificial. Como complicaciones durante la gestación refiere un intenso prurito

y una elevación de las transaminasas que se objetivaron un mes antes de quedarse embarazada según refiere, normalizándose las mismas tras el parto.

Caso nº6

Paciente con trasplante hepático ortotópico a los 27 años (12/10/95) a consecuencia de colangitis esclerosante secundaria, asociada a cirugía de quiste hidatídico.

Recibe inmunosupresión durante el embarazo con ciclosporina, cuya dosis se aumenta ligeramente durante el mismo (de 200 a 225 mg). Las analíticas realizadas cada dos meses se mantienen normales. Posterior al embarazo la dosis de CSA fue reducida.

Tras el trasplante, utilizó el preservativo como único método anticonceptivo, siendo suspendido al año y medio, tras la decisión de optar por la maternidad. Según refiere la paciente, hizo tres tratamientos de estimulación ovárica en un período entre 5 a 7 años. Al tercer intento se embarazó. Como antecedentes obstétricos previos al trasplante cabe señalar dos abortos, uno de mes y medio y otro de tres meses.

El 23/09/2005, a las 32 semanas de gestación se le practicó una cesárea por adelantamiento del parto. La paciente experimentó un principio de aborto previo durante el embarazo. El resultado obstétrico fue el de un recién nacido de sexo masculino sano con peso al nacer de 2950 g, y 49 cm de longitud. Según refiere la madre, el puerperio discurrió con normalidad exceptuando una ligera anemia. También refiere actualmente que su hijo, de seis años, se encuentra sano.

Tras el parto refiere haber mantenido la decisión de evitar otro embarazo.

Caso n°7

Paciente que precisó THO a los 27 años de edad (1995) por cirrosis con serología VHB y VHD positiva (HBsAg/AntiHBs, Anti-HBc, Anti-delta positivos Anti-VHD), iniciando mantenimiento con CSA 7.0 mg/kg/24 h.

A los 2 o 3 meses después del trasplante se le regularizó la menstruación. Tras el trasplante, utilizó el preservativo como único método anticonceptivo durante 18 meses, suspendiéndolo al tomar la decisión de optar por la maternidad. Un mes después quedó embarazada.

Así, a los dieciocho meses del trasplante, en 1998, tiene un primer embarazo, recibiendo tratamiento inmunosupresor de continuidad con tacrólimus. En la semana 38 de gestación, el 12/01/1998, da a luz, mediante parto vaginal eutócico tras inducción por oxitocina, y cuatro horas de parto, resultando en un recién nacido de sexo masculino con un peso de 3250 g y una longitud de 50 cm. Tanto el embarazo, como el parto y puerperio discurrieron con normalidad.

En 2003 se embaraza de nuevo. En la semana 38+4, tras parto eutócico bajo anestesia epidural, da a luz un recién nacido de sexo masculino, sano, con Apgar dentro de la normalidad, y un peso y longitud al nacimiento de 2500 g y 47 cm respectivamente. Al recién nacido, previamente se le había diagnosticado un crecimiento retardado intrauterino por presentar unos parámetros pondoestaturales correspondientes a una

gestación de 36 semanas. Actualmente presenta un retraso de medio año en sus parámetros ponderoestaturales. Durante el embarazo sufrió de infección vaginal en las semanas 34 y 35. No hubo complicaciones en el puerperio. La paciente refiere que actualmente las analíticas hepáticas se encuentran dentro del rango de la normalidad.

Actualmente las analíticas están normales.

Después del último embarazo en el 2003 la paciente refiere haber decidido no tener más hijos.

Durante el período comprendido entre estos dos nacimientos, en el 2000, la paciente tuvo un aborto de sexo femenino a los 6 meses de gestación (semana 27+2), sin causa clara, especulándose una probable vuelta de cordón. El parto fue inducido, dilató hasta los 10 cm. La paciente refiere que el embarazo resultó complicado desde el principio, ya que tuvo una amenaza de aborto en la semana 8, y posteriormente en las semanas 17 y 18 respectivamente. Posteriormente presentó infecciones vaginales. Por otro lado, las analíticas estaban normales.

Caso n°8

Se trata de una paciente que en 1994, a los 23 años, precisó trasplante hepático ortotópico a consecuencia de una cirrosis criptogénica, y que tras el trasplante ha tenido dos embarazos exitosos.

Ocasionalmente ha exhibido una serología positiva para el DNA-VHB. En este sentido, la paciente refiere que después del primer parto le volvió a salir el antígeno de la hepatitis. Así, tras un embarazo exitoso en el 2001 a los 29 años, en el 2008 se le diagnostica por TAC una ascitis junto a un deterioro del perfil hepático con aumento de las transaminasas. Si bien la ascitis fue inicialmente atribuida a una posible patología ginecológica, según la paciente refiere que le explicaron, dicha ascitis podría estar asociada a adherencias postquirúrgicas. Por otro lado, la biopsia hepática mostró una hepatitis periportal P3L2F3, con fibrosis y distorsión arquitectural cercanas a una cirrosis no descartándose totalmente la misma, explicando la ascitis, siendo las características de la hepatitis similares a las de una hepatitis viral o una hepatitis autoinmune, aunque el estudio histoquímico no evidenciaba la presencia de antígenos del VHB. No se observaban signos de rechazo.

El primer embarazo desemboca en parto en la semana 38, el 17/02/2001, inducido con oxitocina y extracción con fórceps, dando a luz un varón, de 3600 g, y una longitud de 51 cm. Como complicaciones refiere una amenaza de aborto en el primer trimestre. A los dos o tres meses tras el parto, la paciente refiere haber sufrido de una hemorragia que fue tratada con progesterona.

La información provista por la paciente para el segundo embarazo es el de una gestación que desemboca en cesárea el 09/03/2004 en la semana 37, tras también haber sufrido amenaza de aborto en el primer trimestre, pero de mayor gravedad que en el primer embarazo. La paciente refiere, que el día antes del parto y tras un control obstétrico rutinario, se observan contracciones con un feto colocado en posición cefálica, por lo que se decide inducir el parto. Tras amniorrexis inducida se observa que

el niño estaba en posición podálica completa. Es por este motivo que se realiza el parto mediante cesárea, dando a luz un recién nacido de sexo masculino con un peso de 2800 g y longitud de 47 cm. En este segundo período posparto sufre otra vez una hemorragia uterina, pero esta vez más tardíamente, varios meses después. Fue tratada con progesterona.

La paciente refiere que, en el periodo comprendido entre los dos embarazos, en el 2003, tuvo un aborto en el primer trimestre, en la semana 9 o 10 de la gestación.

Durante los embarazos las transaminasas se mantuvieron en niveles séricos normales y tras el parto aumentaron, regularizándose tras el primer embarazo a los seis meses, y casi un año tras el segundo, según refiere.

También refiere la madre, que actualmente, el primer hijo sufre de fusiones vertebrales a nivel dorsal y lumbar y sinostosis a nivel de codos, siendo actualmente valorado en el servicio de traumatología del Hospital 12 de Octubre.

Actualmente la paciente comenta que las analíticas reflejan elevados niveles de transaminasas. Anteriormente, tras los embarazos, los seguimientos por ser anuales habían sido realizados en Córdoba. Sin embargo, tras el problema surgido por los niveles séricos elevados de transaminasas pidió que su seguimiento fuera realizado en el Hospital 12 de Octubre. Dos biopsias, realizadas en el 2008 respectivamente en Madrid y Córdoba, arrojaron resultados, si bien no concluyentes, atribuibles a un problema autoinmune o a un posible rechazo del injerto. Ante esta situación el tratamiento inmunosupresor fue cambiado.

Caso n°9

Se trata de una paciente de 34 años con un embarazo en situación de normofunción hepática que se mantiene durante la gestación.

El trasplante hepático, a la edad de 22 años, fue por indicación de hepatitis fulminante. Inmunosupresión con tacrólimus sin precisar aumento de dosis durante la gestación. Las revisiones se le realizaron cada 2 o 3 meses.

El embarazo desemboca en un parto mediante cesárea (14/06/2005), indicada a consecuencia de preeclampsia, a las 36 semanas de gestación. Según refiere la paciente, inició la preeclampsia desde los 6½ meses. El resultado obstétrico fue el de un recién nacido del sexo femenino, con un peso al nacer de 2800 g, y longitud de 46 cm. No se reflejan complicaciones durante la cesárea ni puerperio, exceptuando, como secuelas en la madre, una hipertensión residual que, a fecha de hoy, mantiene.

Tras el trasplante, utilizó el preservativo como único método anticonceptivo. Tres meses después de que suspendió la utilización del preservativo, tras decidir optar por la maternidad, quedó embarazada. La paciente refiere no haber tenido otros embarazos o abortos. Tras el parto, las analíticas hepáticas se mantuvieron dentro del rango de la normalidad.

Caso nº10

La historia clínica registra que la paciente ha sido receptora de 3 trasplantes hepáticos. Un primer trasplante hepático ortotópico el 12/04/1989, a los 15 años de edad, por hepatitis fulminante a consecuencia de infección por VHB.

La paciente recibió primer retrasplante hepático ortotópico, el 02/10/2000, a consecuencia de cirrosis hepática del injerto secundario a hepatopatía crónica por VHC. Un segundo retrasplante el 23/03/2001 por rechazo crónico cortico-resistente en receptora portadora de los virus VHC y VHB. El tratamiento inmunosupresor de mantenimiento tras el primer trasplante y primer retrasplante fue con CSA, y desde el segundo retrasplante, el 03/2001, con tacrólimus y MMF.

El último registro documentado en su historia clínica el 01/06/2001 nos da cuenta de que la infección con el virus hepatitis B está resuelta, la persistencia de la serología positiva para el VHC y la recidiva de la cirrosis.

La paciente no sufre de HTA ni de diabetes mellitus. La paciente sufre de crisis comiciales generalizadas tónico-clónicas con aura.

Siete años después del primer trasplante, a los 22 años, y antes del primer retrasplante, queda embarazada, no existiendo más información al respecto, ni en su historia clínica, ni en los registros de la unidad de trasplante hepático del Hospital 12 de Octubre. Debido a que la paciente se encuentra actualmente ilocalizable, no se pueden recoger más datos que amplíen la información presentada.

Caso nº11

Paciente que precisó en 1986 trasplante hepático ortotópico a los 11 años de edad por cirrosis hepática criptogenética.

El injerto hepático es normofuncionante en la actualidad y se encuentra bajo tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A. Se le detecta una osteopenia mediante densitometría ósea en el 1999. Como problema añadido la paciente presenta una insuficiencia renal crónica secundaria a tratamiento con ciclosporina con cifras de creatinina basales de 1,3-1,6 mg/dl. La paciente tuvo un aborto previo 1 año y medio antes de su embarazo por FIV. Tras un año intentando gestación sin éxito, en 2010, a los 35 años, inicia un ciclo de fertilización in vitro, obteniéndose 7 ovocitos tras punción folicular. Por deseo de la paciente se transfieren 2 G2 y se congelan 2 G3.

Durante la evolución de su embarazo se observaron las siguientes incidencias significativas: la presencia de un hematoma de 28 mm a las 12+4 semanas, el cual desaparece en la ecografía en la semana 14+1. En la semana 20+2 desarrolla fiebre con un aclaramiento de creatinina de 60 ml/min con filtrado glomerular de 57 ml/min y proteinuria 50 mg. En la semana 22+3, ante valores de hemoglobina de 7,8 g/dl se inicia tratamiento con hierro y eritropoyetina. En la semana 25+2 la dosis de ciclosporina precisó ser ajustada porque la eritropoyetina alteraba sus niveles en sangre. A las 22+3 semanas desarrolla un cuadro compatible con colestasis intrahepática del embarazo el cual persiste hasta el final de la gestación junto a la insuficiencia renal crónica. Aumento de colesterol y triglicéridos en tercer trimestre.

La colestasis motivó a la inducción al parto a las 34 semanas, sin embargo, durante el procedimiento, y tras confirmarse mediante pH del cuero cabelludo la sospecha de sufrimiento fetal secundario a una posible circular del cordón, se indicó el parto mediante cesárea, dando a luz el 20/06/2010, un recién nacido de sexo femenino, con un peso al nacer de 2100 g y una longitud de 44 cm. El prurito remitió a la tercera semana postparto.

La paciente refiere que en la actualidad la niña se encuentra sana.

Caso nº12

Se trata de una paciente que precisó trasplante hepático ortotópico en el 01/09/2003, a los 28 años, debido a una cirrosis biliar asociada a quiste hidatídico.

Al momento del embarazo estaba inmunosuprimida con tacrólimus, cuya dosis no se modificó durante el embarazo.

Según refiere la paciente, tras el trasplante se mantuvo en anticoncepción mediante el uso del preservativo durante tres años, y desde optó por la maternidad, la primera semana quedó embarazada. Refiere no haber sufrido abortos, ni haberse quedado embarazada de nuevo.

A las 33 semanas de gestación se inicia parto prematuro a consecuencia de ruptura prematura de membranas, siendo ingresada durante tres días en el Hospital Clínico de

Salamanca. Tras indicarse como opción inicial ginecobstétrica el parto espontáneo, se recurrió finalmente a un parto por cesárea el 14/06/2007 a consecuencia de fracaso de la inducción médica del trabajo de parto por no dilatación, tras administrarle tres bolsas de oxitocina. El resultado fue de un recién nacido sano de sexo masculino, de 2000 g de peso y una longitud de 45 cm. Tanto durante el embarazo como el puerperio las analíticas hepáticas, cada dos o tres meses, resultaron dentro del rango de la normalidad. La paciente refiere que, tras el embarazo presentó de anemia. No hubo lactancia materna.

Caso nº13

Paciente que, a los 25 años, se embaraza, 3 años después de recibir en el 2007 un trasplante hepático ortotópico de donante cadáver a causa de una hepatopatía crónica por cirrosis biliar secundaria a consecuencia de atresia de vías biliares.

Según refiere la paciente, tras el trasplante se mantuvo en anticoncepción mediante el uso del preservativo durante tres años, y desde optó por la maternidad, intentó embarazarse durante un año con resultados fallidos. Tras diagnóstico de infertilidad relativa en la pareja se opta por una FIV resultando exitosa al primer intento. La fecha de última menstruación se registra el 14/07/2010.

Posterior al trasplante la paciente presentó una eventración corregida con malla protésica, la cual hubo que retirar durante el embarazo, desembocando en una eventración de epiplón contenida. Durante la gestación se le aumenta ligeramente la dosis de tacrólimus de 4 mg a 5,5 mg, para mantener los niveles sanguíneos,

realizándose los controles analíticos y clínicos cada dos semanas, manteniendo las analíticas normales.

El resultado obstétrico fue satisfactorio, obteniéndose por parto mediante cesárea programada el 06/05/2011, a las 42 semanas de gestación, un recién nacido de sexo femenino, con 3280 g de peso y 42 cm de longitud.

Según refiere la paciente, tras la cesárea las transaminasas se han mantenido inestables oscilando desde valores dentro de la normalidad a valores varias veces por encima de los límites normales, no estando aún todavía controladas. Por otro lado las biopsias no arrojan resultados que indiquen rechazo u otra patología a destacar.

Caso nº14

Paciente que precisó THO en el 2000, a los 13 años, debido a una cirrosis por infección con VHC por transmisión vertical.

Precisó retrasplante precoz por detectarse un meduloblastoma cerebral en el donante. No había referido tratamientos antivirales previos para su hepatopatía. Recibe tratamiento inmunosupresor con tacrólimus. Como problema postoperatorio relevante se registra una diabetes mellitus tratada con insulino terapia hasta octubre de 2004. A finales de 2004 se le diagnostica hepatitis C recurrente tras biopsia hepática demostrativa de hepatitis crónica periportal (P2, L2, F2) y se inicia tratamiento antiviral combinado con el interferón alfa-2a pegilado y ribavirina. La respuesta fue óptima con respuesta viral temprana en la semana 12 de tratamiento. Esta respuesta se mantuvo

durante todo el tratamiento, con respuesta bioquímica completa que se ha mantenido tras suspender la medicación antiviral.

Siete años después del trasplante, a los 20 años de edad, y un año después de finalizar tratamiento con interferón y ribavirina por presentar recidiva de hepatitis por VHC sobre el injerto, habiendo negativizado la carga viral del VHC, decide intentar embarazarse. A los tres meses queda embarazada, e inicia seguimiento. Se aumenta la dosis de tacrólimus (5 a 6 mg) para mantener niveles. Los controles analíticos cada 2/3 meses se encuentran dentro del rango de normalidad, desembocando en un parto vaginal bajo anestesia epidural el 04/06/2007, a las 42 semanas de gestación, dando a luz un recién nacido sano de sexo masculino, con un peso de 2900 g, y 42 cm.

Un año después queda nuevamente embarazada. El 07/2008 da a luz, a las 42 semanas de gestación, mediante parto espontáneo sin anestesia epidural un recién nacido sano de sexo masculino con peso al nacer de 3500 g y 52 cm de longitud. No se reajustó la dosis de inmunosupresor durante el embarazo. Según refiere la paciente, tanto el embarazo como el puerperio discurrieron con normalidad. Los controles analíticos durante el embarazo se encontraron dentro del rango de normalidad.

Actualmente los niños se encuentran sanos.

Caso nº15

Se trata de una paciente con un trasplante hepático, realizado el 07/11/2002, a los 15 años de edad a consecuencia de una cirrosis hepática secundaria a hepatitis autoinmune.

Previo al trasplante estaba siendo tratada con corticoides y azatioprina. El régimen postrasplante fue inmunosupresión con basiliximab (2 dosis), tacrólimus y prednisona, además de profilaxis anti-CMV con ganciclovir. Se retiraron los esteroides en octubre de 2005. Como antecedentes de interés tiene sordera congénita con padres consanguíneos.

En el 2006 queda embarazada de su primer hijo, con fecha última regla el 02/06/2006. Durante la gestación la paciente recibió 5 mg de tacrólimus cada 12 horas y 0.4 mg de ácido fólico y 200µg diarios de yodo. Sin incidentes en los dos primeros trimestres. VDRL negativo, VHC negativo, HIV negativo, hepatitis B no portadora, Streptococcus agalactiae negativo. En la semana 32 fue ingresada por amenaza de parto pretérmino recibiendo tratamiento tocolítico con atosiban y maduración pulmonar fetal con betametasona. Posteriormente, ingresó en la semana de gestación 38+5, según FUR y ecografía, para inducción con oxitocina por indicación de líquido amniótico teñido con meconio. El pH de cuero cabelludo fetal fue de 7.28 con RCTG normal. Se indujo el parto por el método de Cardiff. Presentación cefálica-vértice. El 01/03/07 se realiza parto instrumental mediante espátulas para abreviar expulsivo por agotamiento materno y meconio. Nació un bebé de sexo femenino, cordón umbilical con circular, practicándosele una reanimación neonatal tipo 2, con buen estado general, con un peso de 2810 g (percentil 10-25), talla 48 cm (percentil 50-75); perímetro cefálico 32 cm

(percentil 10-25), test de Apgar de 7 y 10 en los minutos uno y cinco respectivamente, pH arterial 7.25 y venoso 7.27. No hubo lactancia materna. La madre decidió lactancia artificial. Ambos, madre e hijo, fueron dados de alta 2 días después con buen estado de salud.

Durante el puerperio la paciente queda nuevamente embarazada. En esta ocasión no acude a consulta hasta la semana 24. Los controles maternos y fetales fueron normales. Sólo presentó anemia ferropénica con cifras de hemoglobina de 8 mg/dl que se trató con hierro oral. En la ecografía rutinaria de tercer trimestre, en la semana 33+4, el 13-06-2008, se diagnostica muerte fetal intraútero observándose un feto de fenotipo femenino sin movimientos cardíacos fetales, ascitis. La paciente no refería ningún tipo de sintomatología previa. Se procedió a inducción del parto mediante oxitocina y nació una hembra de 1500 g macroscópicamente normal, con peso adecuado para su edad gestacional, mostrando signos de maceración fetal grado III. La causa de la muerte se estableció como no filiada. Si bien macroscópicamente la placenta no presentaba hallazgos significativos, el informe histopatológico fue el de una placenta con áreas hemorrágicas.

Actualmente se encuentra en monoterapia con tacrólimus a una dosis de 0.07 mg/kg/día. No ha vuelto la paciente a las revisiones desde el 2008.

Caso nº16

Paciente con trasplante hepático ortotópico a los 19 años de edad (10/12/2006) a consecuencia de cirrosis hepática de probable origen autoinmune (HAI tipo I). Inició mantenimiento inmunosupresor con tacrólimus.

Dentro de sus antecedentes gineco-obstétricos posteriores al trasplante y previos al embarazo cabe señalar un legrado por un aborto diferido al tercer mes de gestación en enero de 2009, y una conización en el 2008 por SIL de alto grado (CIN II).

Los controles bi- o trimestrales se registran sin incidencias, salvo las analíticas del tercer trimestre que informan un cultivo de estreptococo grupo B en exudado genital a las 34 semanas, y anemia en la semana 34+5, iniciándose tratamiento con ferrimanitol ovoalbúmina. Se mantiene inmunosupresión con tacrólimus.

A las 39+4 semanas, el 22/12/2009, las características del útero son la de un cérvix con un diámetro de 2 cm, 80% de borramiento, con consistencia y posición medias. A las 41+2 semanas, el 26/12/2009, se le induce el parto por diagnóstico de embarazo prolongado dando a luz un recién nacido de sexo femenino.

Caso nº17

Se trata de una paciente que queda embarazada a los 3 años tras el trasplante.

Al 6° mes de la gestación sufre una reactivación de VHB con elevación de transaminasas, a consecuencia de trasplante con donante AntiHBc+ a receptor AntiHBc+, por lo que se le añade al tratamiento lamivudina. Finaliza el embarazo mediante parto con cesárea.

Paciente que queda embarazada de forma espontánea a los 22 años (refiriere no haber sido tratada con ningún método anticonceptivo), tres años después de un THO realizado, en el 2008, encontrándose bajo tratamiento con tacrólimus y prednisona. El trasplante fue a consecuencia de cirrosis por hepatitis autoinmune con episodios de descompensación ascítico y tendencia a trombocitopenia desde los 13 años.. La paciente no tiene antecedentes familiares de interés. Como antecedentes personales, además del mencionado trasplante hepático ortotópico presenta vitíligo, hepatitis B pasada y trombocitopenia multifactorial, de etiología autoinmune y secundaria a hiperesplenismo, que no requiere tratamiento desde 1998.

Durante la evolución del control prenatal se observa desde el primer trimestre una trombocitopenia de aproximadamente $80.000/\text{mm}^3$ mantenida tras el trasplante, con alargamiento muy significativo del tiempo de hemorragia, y ligero del TTPa, persistiendo hasta el final del embarazo con valores de $108.000/\text{mm}^3$ en la semana 35+3. En las primeras semanas de gestación (semana 13+6) se detectó hipertensión arterial ambulatoria con cifras alrededor de 150/95 mmHg, la cual se relacionó con el uso de corticoides, lo que motiva la retirada de la prednisona. Posteriormente los controles de la presión arterial resultaron normales hasta la semana 32 en la que se produjo un nuevo aumento de sus cifras con respecto a los valores previos gestacionales sin asociarse a proteinuria, por lo que se pautó alfa-metildopa a dosis de 500 mg cada 12

horas. La función hepática se mantuvo dentro de la normalidad hasta la semana 33 donde se detectó una elevación de enzimas hepáticas obteniéndose en la analítica del tercer trimestre una serología positiva para el VHB, para el Ag HBs y para el antígeno e del VHB (Ag HBe), con una carga viral de 100.000.000 (8 logs). Los datos sugerían una reactivación del VHB, en una paciente con inmunidad previa, cuyo hígado procedía de un donante que tenía serologías compatibles con hepatitis B pasada. A las 36 semanas se confirma la hepatitis B activa, iniciándose el tratamiento con lamivudina.

En el control analítico realizado en la semana 30+0 se detecta una microalbuminuria ligeramente elevada de 37 mg/dl/24 h. En la semana 35+3 se detecta un mayor incremento de transaminasas, y la aparición de proteinuria de 960 mg/dl en orina de 24 horas, acompañada de una elevación de la presión arterial con valores de 62/105 mmHg, y valores séricos de GOT de 144 UI/l y de GPT de 215 UI/l.

Se decide ingresar para inducción por preeclampsia, siendo tratada con hidralacina. Tras amniorrexis artificial se objetiva líquido amniótico teñido con meconio con un Bishop < 7 y registro cardiotocográfico con escasa variabilidad, por lo que el mismo día se realiza cesárea a las 35 semanas, por sospecha de pérdida de bienestar fetal. El resultado fue un recién nacido de sexo masculino de 2360 gramos, con un test de Apgar 7 al primer minuto de vida y de 10 a los cinco minutos, un pH en arteria umbilical de 7,27 y un pH venoso de 7,44, presentando un cordón umbilical con circular apretada. Los percentiles de la longitud y peso al nacer se encontraron dentro del rango de la normalidad (entre 25 y 75). Al recién nacido se le administró una inyección de inmunoglobulina específica frente al VHB y la primera dosis de la vacuna Anti-VHB. El puerperio transcurrió

dentro de la normalidad. La madre decidió lactancia artificial. Ambos, madre e hijo, fueron dados de alta del centro hospitalario 10 días después sin incidencias.

Si bien durante el control prenatal se observó como hallazgo significativo desde la semana 28 del embarazo un acortamiento de todos los huesos largos por debajo de su edad gestacional, en el límite del percentil 5, sin anomalías fetales, por otro lado, sin embargo estos hallazgos no eran indicativos de una displasia esquelética como tal, especulándose la posibilidad de su asociación al tratamiento a consecuencia de su trasplante. La madre actualmente refiere que la longitud y peso del niño se encuentran en los percentiles dentro del rango de la normalidad.

Caso n°18

Paciente con historia de trasplante hepático ortotópico completo (26/08/1991) a los 3 años de edad, por tirosinemia tipo I.

La paciente inició mantenimiento inmunosupresor con ciclosporina, azatioprina y prednisona. La técnica incluyó una anastomosis arterial a nivel del tronco celiaco y colédoco-coledociana con tubo en T. Como hallazgos significativos se informan cambios preneoplásicos o displásicos en el hígado nativo. Tras episodios de rechazo celular grado II (días +8 y +18) y grado I (días +424 y +430) por probable incumplimiento del tratamiento, en enero de 1997 se cambia a régimen inmunosupresor basado en tacrólimus, normalizándose su función hepática.

El 09/03/2005 se le diagnostica de una insuficiencia renal leve, se le añade micofenolato mofetil y se disminuye la dosis de tacrólimus. Tras expresar su deseo de embarazarse se elimina el micofenolato mofetilo manteniéndose bajo tacrólimus.

Se trata de una paciente secundigesta, con historial de abortos espontáneos en 2005, 2007, 2008, todos del primer trimestre.

Una primera gestación exitosa a los 19 años de edad, complicada con una HTA inducida por el embarazo, que desemboca en 2007 en parto eutócico de un varón sano, con peso al nacimiento de 3300 g.

Un segundo embarazo con seguimiento analítico y en consultas durante el mismo cada dos o tres meses sin incidencias, desembocando en un parto eutócico con presentación cefálica vértice, el 30/12/2010 a los 22 años de edad. El parto fue inducido tras diagnosticársele preeclampsia. La edad gestacional al nacimiento fue de 34+6 semanas (según FUR y ecografía), dando a luz un varón de 2670 g con puntuaciones de Apgar de 10 al primer y cinco minutos de vida, alumbramiento espontáneo de la placenta a los 10 minutos y cordón umbilical normal. El puerperio evolucionó con normalidad. Fue tratada con cabergolina para retirar lactancia materna, siendo ambos dados de alta el 01/01/2011 con buen estado general.

4.2. Resultados descriptivos

En la presente serie se comunican un total de 32 embarazos en las 18 pacientes: 20 recién nacidos vivos, 2 muertes fetales, 8 abortos, y 2 pacientes de las cuales no se poseen registros del resultado obstétrico.

Estos embarazos son la base fundamental de los resultados presentados a continuación. Para aquellas pacientes con más de un recién nacido vivo tras el trasplante, únicamente se disponen de las analíticas para el último embarazo (n=18).

Las indicaciones del trasplante hepático se resumen en la Tabla 10. La principal indicación fue la enfermedad hepática crónica parenquimatosa (14/18; 77,79%), siendo la hepatitis fulminante la de mayor incidencia (5/18; 27,78%).

Tabla 10 Indicaciones de trasplante de hígado en la muestra

Enfermedad	Total	%
Enfermedad colestásica	3	16,66
Colangitis esclerosante	1	5,55
Cirrosis biliar	2	11,11
Enfermedad crónica parenquimatosa	14	77,79
Cirrosis autoinmune	3	16,67
Cirrosis criptogénica	3	16,67
Cirrosis posnecróticas (VHB,VHD y/o VHC)	3	16,67
Hepatitis fulminante	5	27,78
Metabolopatías	1	5,55
Tirosinemia tipo I	1	5,55
Total de pacientes	18	100%

En aquellos embarazos (n=18) cuyo resultado del parto fue un recién nacido vivo (n=20) el principal agente inmunosupresor utilizado al momento y de la fecundación, y durante el embarazo, fue el tacrólimus (70%; n=14) y la CSA (18%; n=6), (Tabla 11, Tabla 12). Previo al embarazo y durante el mismo, una paciente se encontraba bajo un régimen de tacrólimus y prednisona. En otra paciente, al expresar su deseo de embarazarse, se le retiró el micofenolato mofetilo, el cual se había estado administrando junto a tacrólimus como parte del esquema inmunosupresor.

En aquellas pacientes con más de un embarazo (ya sea recién nacido vivo, muerte fetal o aborto) tras el trasplante, el régimen de inmunosupresión durante los embarazos fue el mismo. La mayoría de las pacientes, 87,5% (14/16), mantuvieron el régimen de inmunosupresión de CSA o tacrólimus, tanto durante sus embarazos como en el mantenimiento tras el parto (Tabla 11).

Tabla 11. Régimen inmunosupresor (tras el trasplante / durante el embarazo / mantenimiento tras el parto)

Régimen inmunosupresor	Recuento n(16)	%
tacrólimus / tacrólimus / tacrólimus	11	69
CSA/ CSA / CSA	3	19
CSA / CSA /tacrólimus	1	6
CSA / tacrólimus / tacrólimus	1	6

La terapia combinada se utilizó en 4 pacientes. Los regímenes de inmunosupresión combinados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Pacientes con regímenes de inmunosupresión combinada

Caso	Tras el trasplante (previo al embarazo)	Durante el embarazo	Tras el parto (mantenimiento)
Caso 01	CSA	CSA	tacrólimus + MMF
Caso 08	CSA	CSA	CSA + MMF
Caso 17	tacrólimus + prednisona	tacrólimus + prednisona	tacrólimus
Caso 18	tacrólimus + MMF	tacrólimus	tacrólimus

Abreviaturas: CSA: ciclosporina A; MMF: micofenolato mofetilo.

Para aquellas pacientes que dieron a luz recién nacidos vivos, la mediana de la edad en años al inicio de la gestación resultó estadísticamente diferente entre las pacientes agrupadas de acuerdo a su tratamiento inmunosupresor, siendo de 33,5 años para el grupo con ciclosporina versus 23 años para el grupo con tacrólimus, ($p=0,023$). (Tabla 13). Lo mismo se observó para todos los embarazos (Tabla 13).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al tiempo transcurrido entre el trasplante y la gestación, o la duración de la de gestación entre dichos grupos de regímenes. (Tabla 13).

Tabla 13. Edad al inicio de la gestación y tiempo entre el trasplante y la gestación por régimen de inmunosupresión (ciclosporina o tacrólimus).

Todos los embarazos	Régimen inmunosupresor postrasplante previo al embarazo			
	Mediana (min.-máx.) n			
	Todos§	CSA	tacrólimus	P‡
Edad al inicio de la gestación (en años).	27,5 (17-36) 29§	32 (22-36) 9	21 (17-35) 20	(s.) 0,005
Tiempo entre el trasplante y la gestación (en meses)	85,5 (-6-292)30§	110 (-6 - 292) 9	67,5 (2-224) 20	(n.s.) 0,172
Nacidos vivos				
Edad al inicio de la gestación (en años)	30 (19-36) 20§	33,5 (29-36) 6	23 (19-35) 14	(s.) 0,023
Tiempo entre el trasplante y el inicio del embarazo (meses)	81,5 (-6-292) 20	110,5 (-6-292) 6	64,5 (2-224) 14	(n.s.) 0,284

Abreviatura: n.s., no significativo; s.: significativo

‡Test de Kruskal-Wallis.

§ Están incluidos aquellos de los que no se disponen datos para ciclosporina y/o tacrólimus.

Tabla 14. Tiempo de gestación por régimen de inmunosupresión (ciclosporina o tacrólimus) en pacientes que dieron a luz recién nacidos vivos

	Régimen inmunosupresor postrasplante durante el embarazo			
	Mediana (min.-máx.) n			
	Todos§	CSA	tacrólimus	P‡
La mediana del tiempo de embarazo en semanas †	38 (32-42) 17*	37 (32-40) 5	38 (33-42) 12	(n.s.) 0,221

Abreviatura: n.s., no significativo; s.: significativo

‡Test de Kruskal-Wallis.

§ Están incluidos aquellos de los que no se disponen datos para ciclosporina y/o tacrólimus.

†Según FUR o ecografía

* Datos incompletos en una de las pacientes.

4.2.1. Complicaciones maternas

No hubo muertes maternas durante el embarazo o puerperio.

La relación de partos eutócicos, partos asistidos y partos por cesárea fueron, respectivamente, de un total de 19 registros, 8 (42%), 3 (16%), 8 (42%). (Tabla 33)

Se observa un incremento estadísticamente significativo ($p=0,0498$) en el número de partos con cesárea en recién nacidos pretérmino (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados obstétricos en función de la duración de la gestación.

Parto	Embarazo		Total
	Parto por cesárea	Parto eutócico o asistido	
Pretérmino	5 / 2,8	1 / 3,1	6
	83,3%	16,7%	100,0%
	62,5%	11,1%	35,3%
Término / postérmino	3 / 5,2	8 / 5,8	11
	27,3%	72,7%	100,0%
	37,5%	88,9%	64,7%
Todos	8	9	17*
	47,6%	52,9%	100,0%
	100,0%	100,0%	100,0%

Test exacto de Fisher: P-Valor = 0,0498 (significativo)

Odds Ratio 13,3 (0,8 - 480,1)

Riesgo Relativo (RR) 3,1 (0,9 - 5,3)

*De los nacidos vivos sólo se presentan aquellos de los que se disponen datos.

En la serie, no se registraron casos de novo de insuficiencia renal. En dos pacientes, con diagnóstico previo de insuficiencia renal, se observó también durante el embarazo. Nos referimos al caso nº11, con una insuficiencia renal crónica secundaria a tratamiento con

ciclosporina, con cifras basales de creatinina de 1,3-1,6 mg/dl, que persiste hasta el final de la gestación, y el caso n°18, al cual, en fecha 09/03/2005 se le diagnostica una insuficiencia renal leve, por lo que se le añade micofenolato mofetilo y se le disminuye la dosis de tacrólimus. El resto de las pacientes no mostraron alteraciones fuera del rango de la normalidad en sus concentraciones séricas de creatinina (Tabla 16).

Tabla 16. Concentraciones séricas de creatinina (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
	Rango normal en U/L			
-	(0,3-0,9)	(0,3-0,8)	(0,3-1,1)	(0,6-1)
-	U/L	U/L	U/L	U/L
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	1,17**	0,74	0,71	0,8
Caso 04	0,89	0,8	1,16**	0,81
Caso 05	0,72	0,77	0,92	0,9
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	0,57	0,62	0,64	0,59
Caso 08	-	-	-	1,27**
Caso 09	0,55	0,48	0,68	0,68
Caso 11	1,33**	1,06**	1,35**	1,35**
Caso 12	0,99**	0,98**	0,79	0,75
Caso 13	0,7	0,6	0,59	0,73
Caso 14	0,57	0,55	0,66	0,83
Caso 15	0,72	0,72	0,74	1,01
Caso 16	0,6	0,54	-	-
Caso 17	0,83	0,84**	0,76	0,86
Caso 18	0,94**	1,11**	1,09**	1,17**

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

La preeclampsia constituyó una complicación en tres de las 18 pacientes (16,7%; IC95% 0,032; 0,379), y la hipertensión arterial inducida por el embarazo en una de ellas (20%%; IC95% 0,001; 0,249), (Tabla 17).

Las complicaciones observadas entre aquellas pacientes con embarazos que desembocaron en recién nacidos vivos se detallan en la Tabla 17.

Tabla 17. Complicaciones durante el embarazo

	Todos n/N† (%)	IC95%
Muertes fetales o abortos	10/30 (33,3)	-
Cesárea	8/19 (42,1)	0,203; 0,665
Preeclampsia	3/20 (15,0)	0,032; 0,379
Hipertensión	1/20 (0,05)	0,001; 0,249
Reactivación viral	3/20 (15,0)	0,032; 0,379
Infecciones	2/20 (10,0)	0,012; 0,317
Hepatopatía no asociada a rechazo	4/20 (20,0)	0,057; 0,436
Rechazo	2/20 (10,0)‡	0,012; 0,317
Rechazo postparto	2/20 (10,0)‡	0,012; 0,317
Diabetes	0/20 (0,0)	-

Abreviaturas: n=casos; N= muestra total

N†: se excluyen aquellas pacientes sin información al respecto de la variable estudiada.

IC95%: intervalo de confianza al 95%.

‡Casos sospechosos sin confirmar.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en las tasas de complicaciones por grupos de inmunosupresores (Tabla 18).

Tabla 18. Tasas de complicaciones en madres con recién nacidos vivos por grupos de inmunosupresores (ciclosporina versus tacrólimus)

	Todos n (%) / n(%)	CSA n (%) / n(%)	tacrólimus n (%) / n(%)	P
Número de pacientes que requirieron un reajuste de dosis durante el embarazo versus los que no requirieron reajuste †	6(66) / 3(33)	2(100) / 0(0)	4(57) / 3(43)	n.s. 0,5§
Con HTA inducida por el embarazo y/o preeclampsia versus sin HTA	4(20) / 16(80)	0(0) / 5(100)	4(27) / 11(74)	n.s. 0,530§
Con reactivación viral versus sin reactivación viral	3(15) / 17(85)	0(0) / 5(100)	3(20) / 12(80)	n.s. 0,539§
Presencia de hepatopatía no asociada a rechazo versus sin presencia de hepatopatía ‡	4(20) / 16(80)	3(60) / 0,2(40)	1(7) / 14(93)	s. 0,032§

Abreviatura: n.s., no significativo.

§Test exacto de Fisher: P-Valor.

† Para aquellos casos en donde no se registró un cambio de dosis durante la gestación se asume que la dosis se mantuvo en los niveles previos al embarazo.

‡ Hepatitis autoinmune, colestasis del embarazo, infiltrado hepático linfocitario en biopsia.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas por grupos de pacientes con y sin complicaciones maternas, esto es, HTA inducida por el embarazo, reactivación viral, o hepatopatía no asociada a rechazo, entre las medianas de edad al momento del embarazo (Tabla 19), o las medianas del tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo (ver Tabla 20), o el tiempo de gestación (Tabla 21).

Tabla 19. Comparación de las medianas de la edad al momento del embarazo en relación a la presencia o no de complicaciones maternas o en relación al ajuste de dosis durante el mismo

	Edad al momento del embarazo Mediana (n)	p-valor§
HTA inducida por el embarazo y/o preeclampsia (Sí Vs. No)	20,5 (4) / 31 (16)	0.156 (n.s.)
Reactivación viral (Si/No)	34 (3) / 29 (17)	0.491 (n.s.)
Hepatopatía no asociada a rechazo (SI/NO)‡	33 (4) / 26,5 (16)	0,143 (n.s.)
Ajuste de dosis durante el embarazo (Sí Vs. No)†	35 (6) / 31 (3)	0,302 (n.s.)

Abreviatura: n.s., no significativo.

§Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 20. Comparación de las medianas del tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo en relación a la presencia o no de complicaciones maternas

	Tiempo en embarazarse tras el trasplante Mediana en meses (n)	p-valor§
HTA inducida por el embarazo y/o preeclampsia (Sí Vs. No)	161,5 (4) / 74,5 (16)	0,219 (n.s.)
Reactivación viral (Si/No)	53 (3) / 87 (17)	0,368 (n.s.)
Ajuste de dosis durante el embarazo (Si/No)†	89 (6) / 94 (3)	0,796 (n.s.)
Hepatopatía no asociada a rechazo versus sin hepatopatías‡	126,5 (4) / 81,50 (16)	0,637 (n.s.)
Niveles sanguíneos aumentados de enzimas hepáticas versus niveles normales o bajos.	45,0; (8) / 99,50 (8)	0,141 (n.s.)§
Pretérmino / Terminó / Postérmino	123,0 (6) / 53,0 (9) / 76 (6)	0,358 (n.s.)§

Abreviatura: n.s., no significativo.

§Test de Kruskal-Wallis.

Tabla 21. Comparación de las medianas del tiempo de gestación en semanas en relación a la presencia o no de complicaciones maternas

	Tiempo de gestación Mediana (n)	p-valor§
Recién nacidos vivos		
HTA inducida por el embarazo y/o preeclampsia (Sí/No)	35,0 (3) / 38,0 (14)	0,131 (n.s.)
Reactivación viral (Sí/No)	36,5 (2) / 38 (15)	0,551 (n.s.)
Hepatopatía no asociada a rechazo (Sí/No)‡	38,0 (3) / 38,0 (14)	0,850 (n.s.)

Abreviatura: n.s., no significativo.

§Test de Kruskal-Wallis.

En nuestro estudio, tal vez asociado al pequeño tamaño de muestra, no se observaron diferencias estadísticamente significativas para la hipertensión, preeclampsia (Tabla 18), y bajo peso al nacer (Tabla 34).

Se observa una mayor edad ($p=0.005$) al inicio de la gestación en el grupo de pacientes bajo régimen de ciclosporina en relación al grupo de pacientes bajo terapia con tacrólimus (32 versus 21 años; Tabla 13).

Cabe mencionar que ninguna de las pacientes mostró alteraciones clínicamente significativas en los niveles de glucosa sanguínea (Tabla 22; Tabla 27).

Tabla 22. Concentraciones séricas de glucosa en ayunas (en mg/dL) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
Rango normal en mg/dL				
-	(66,7-99,1)	(59,5-90,1)	(63,1-90,1)	(70,3-99,1)
-	mg/dL	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	81	87	85	110**
Caso 04	77	73	72	88
Caso 05	85	74	82	83
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	90	81	82	94
Caso 08	-	-	-	85
Caso 09	100**	95**	99**	99
Caso 11	79	83	80	80
Caso 12	82	77	87	93
Caso 13	90	101**	85	94
Caso 14	72	75	71	81
Caso 15	85	76	82	98
Caso 16	93	71	-	-
Caso 17	97	89	91**	84
Caso 18	73	70	78	101**

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.222

Los casos nº13 y nº17 mostraron una trombocitopenia, tanto durante como después del embarazo (Tabla 26). Ambos casos corresponden a pacientes jóvenes al momento de la gestación (25 y 20 años respectivamente) con períodos cortos de tiempo entre el trasplante y el embarazo (36 y 2,4 meses respectivamente).

Si bien algunas pacientes mostraron algunos valores ligeramente por encima o por debajo del rango de la normalidad (media±2 desviaciones estándar) en su perfil

leucocitario y plaquetario, estas variaciones no se tradujeron en alteraciones clínicamente significativas (Tabla 23,Tabla 24,Tabla 25,Tabla 26).

Tabla 23. Recuento de leucocitos/mL durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
	Rango normal x mL			
	(3900-11900)	(5000-12600)	(5300-12900)	(3500-12200)
	xmL	xmL	xmL	xmL
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	6060	6500	7940	4400
Caso 04	5700	8300	10100	7650
Caso 05	6590	7980	10200	6700
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	7240	8390	9230	6760
Caso 08	-	-	-	2100*
Caso 09	7650	9490	4730*	4730
Caso 11	6900	8000	8700	8700
Caso 12	6080	6550	5450	4250
Caso 13	7980	6060	9350	5960
Caso 14	7820	8800	10800	4590
Caso 15	3600*	10100	7210	9620
Caso 16	3600*	4800*	-	-
Caso 17	5200	5500	6200	6500
Caso 18	5100	4800*	4800*	8900

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

Tabla 24. Recuento absoluto de neutrofilos/mL en sangre durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
-	Rango normal x mL			
-	(2820-8230)	(3400-9360)	(3790-9670)	(920-5400)
-	xmL	xmL	xmL	xmL
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	4060,2	4550	6455,22	2640
Caso 04	3283,2	6100,5	7443,7	4153,95
Caso 05	4000,13	5729,64	7160,4	4154
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	5133,16	6560,98	7171,71	4049,24
Caso 08	-	-	-	1339,8
Caso 09	5286,15	6946,68	2540,01*	2540,01
Caso 11	5092,2	5968	5976,9	5976,9**
Caso 12	3222,4	3962,75	1782,15*	850*
Caso 13	5546,1	5332,8	7087,3	3617,72
Caso 14	5231,58	6045,6	7678,8	1914,03
Caso 15	2541,6*	7140,7	4362,05	5772**
Caso 16	-	-	-	-
Caso 17	3135,6	3613,5	4030	3425,5
Caso 18	2983,5	2784*	3057,6*	7298**

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

Tabla 25. Conteo relativo de neutrofilos (%) en sangre durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
	Rango normal en %			
-	(46-74)	(46-74)	(46-74)	(46-74)
-	%	%	%	%
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	67	70	81,3**	60
Caso 04	57,6	73,5	73,7	54,3
Caso 05	60,7	71,8	70,2	62
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	70,9	78,2**	77,7**	59,9
Caso 08	-	-	-	63,8
Caso 09	69,1	73,2	53,7	53,7
Caso 11	73,8	74,6**	68,7	68,7
Caso 12	53	60,5	32,7*	20*
Caso 13	69,5	88**	75,8**	60,7
Caso 14	66,9	68,7	71,1	41,7*
Caso 15	70,6	70,7	60,5	60
Caso 16	60,1	66,8	-	-
Caso 17	60,3	65,7	65	52,7
Caso 18	58,5	58	63,7	82**

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

Tabla 26. Recuento de plaquetas × ml en sangre durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
	Rango normal x mL			
-	(149000-357000)	(135000-375000)	(121000-373000)	(166000-381000)
-	×mL	×mL	×mL	×mL
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	269000	269000	232000	387000**
Caso 04	259000	205000	221000	230000
Caso 05	276000	217000	205000	251000
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	153000	179000	207000	171000
Caso 08	-	-	-	69000*
Caso 09	187000	207000	239000	239000
Caso 11	187000	199000	237000	237000
Caso 12	139000*	182000	167000	158000*
Caso 13	154000	109200*	115000*	152000*
Caso 14	234000	203000	273000	208000
Caso 15	212000	223000	260000	311000
Caso 16	219000	214000	-	-
Caso 17	82000*	97000*	113000*	98000*
Caso 18	147000*	152000	141000	158000*

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad ²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad ²²²

Tabla 27. Significación de las correlaciones entre el tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo y el conteo de leucocitos, neutrófilos, plaquetas y niveles plasmáticos de glucosa en ayunas por trimestres y al seguimiento

Recuento de leucocitos/mL	1° trimestre	n.s.
	2° trimestre	n.s.
	3° trimestre	n.s.
	Seguimiento.	n.s.
Recuento de neutrófilos/mL	1° trimestre	n.s.
	2° trimestre	n.s.
	3° trimestre	n.s.
	Seguimiento.	n.s.
Recuento de plaquetas/mL	1° trimestre	n.s.
	2° trimestre	n.s.
	3° trimestre	n.s.
	Seguimiento.	n.s.
Niveles plasmáticos (mg/dL) de glucosa en ayunas	1° trimestre	n.s.
	2° trimestre	n.s.
	3° trimestre	n.s.
	Seguimiento.	n.s.

§n.s., no significativo

4.2.2. Disfunción del Injerto durante el embarazo

No se registraron ni pérdidas ni deterioros en la función de los injertos previamente estables.

Lo anterior se tradujo en una excelente supervivencia de los mismos, cabe mencionar a la luz de este contexto, a pesar de no ser consistentes con un rechazo del injerto, los siguientes hallazgos en dos pacientes.

- La paciente n°04 en la que se encontró por histopatología un infiltrado hepático linfocitario durante el embarazo
- Y la paciente n°08 que desarrolló una hepatitis autoinmune durante la gestación sin signos histopatológicos de rechazo en ese momento. Cabe decir que, en la actualidad, la última biopsia no arroja resultados concluyentes, siendo los hallazgos compatibles con un problema autoinmune o con un posible rechazo del injerto.

Estas dos pacientes (2/16), representan un 12,5% (IC95% 1,5%; 38,3%). De 9 pacientes en los que se registra un reajuste o mantenimiento de dosis, en 3 (33,3%) se mantuvieron los niveles, y en 6 (66,7%) se aumentaron los mismos (Tabla 28).

Los ajustes de dosis durante el embarazo fueron manejados a través del mantenimiento de sus niveles terapéuticos en sangre. Este incremento de dosis no parece traducirse en un incremento de complicaciones derivadas del embarazo en términos de incidencia de rechazo, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia o insuficiencia renal, ya que los análisis estadísticos no resultaron significativos (Tabla 28).

Tabla 28. Complicaciones durante el embarazo y reajuste de dosis de los inmunosupresores

Casos	Reajuste de dosis durante la gestación	Diagnóstico por biopsia hepática	HTIE/ preeclampsia	Insuficiencia renal
Caso 04	>	IHL	NO	NO
Caso 05	>		NO	NO
Caso 06	>		NO	NO
Caso 09	=		Preeclampsia	NO
Caso 11	>	CIE	NO	SI
Caso 12	=		NO	NO
Caso 13	>		NO	NO
Caso 14	>		NO	NO
Caso 14	=		NO	NO

CIE: colestásis intrahepática; IHL: infiltrado hepático linfocitario

HTIE: hipertensión inducida por el embarazo

>: aumento de la dosis; =: sin modificación de la dosis durante el embarazo.

Nota: se registran valores para un segundo embarazo tras el trasplante de la paciente.

Ninguna paciente requirió retransplante durante el embarazo.

Con respecto a los niveles de transaminasas se observa lo siguiente: el caso n°05 presentó niveles marcadamente elevados de transaminasas GOT y GPT. En los dos primeros trimestres, los casos n°03 y n°12 presentaron niveles de fosfatasa alcalina marcadamente elevados (180 U/L; 126 U/L y 158 U/L; 147 U/L respectivamente). Estos pacientes también exhibieron transaminasas GGT marcadamente elevadas en el trimestre 1° (52 U/L) para el caso 03 y para el trimestre 1° (35 U/L) y 3° (51 U/L). El comportamiento de las enzimas hepáticas en estos pacientes n°03 y n°12 se detalla con mayor amplitud más adelante.

El caso n°05 corresponde a una primeriza de 35 años con un tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo de 53 meses. Cabe observar que como complicaciones durante la gestación la paciente refiere un intenso prurito y una elevación de las transaminasas que se objetivaron un mes antes de quedarse embarazada según refiere, normalizándose las mismas tras el parto.

No se observaron diferencias significativas (Tabla 18) en la proporción de pacientes que requirieron un reajuste de dosis durante el embarazo al compararse por grupos de acuerdo al régimen de inmunosupresión, estos es, ciclosporina versus tacrólimus.

A continuación se presentan los valores de transaminasas por paciente observado durante el seguimiento durante el embarazo y después del mismo:

Tabla 29. Concentraciones séricas de transaminasas GOT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
Rango normal en U/L				
-	(4-30)	(1-32)	(2-37)	(9-32)
-	U/L	U/L	U/L	U/L
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	18	15	17	29
Caso 04	18	32**	14	21
Caso 05	165**	123**	93**	14
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	8	13	13	17
Caso 08	-	-	-	73**
Caso 09	20	15	16	16
Caso 11	46**	64**	39**	39**
Caso 12	22	21	16	18
Caso 13	17	24	15	19
Caso 14	18	20	20	27
Caso 15	18	22	16	31
Caso 16	15	17	-	-
Caso 17	31**	24	22	37**
Caso 18	15	15	16	14

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

Tabla 30. Concentraciones séricas de transaminasas GPT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
Rango normal en U/L				
-	(4-28)	(4-28)	(0-28)	(5-29)
-	U/L	U/L	U/L	U/L
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	11	9	8	35**
Caso 04	22	47**	17	24
Caso 05	385**	273**	166**	16
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	7	14	12	13
Caso 08	-	-	-	95**
Caso 09	20	14	16	16
Caso 11	48**	81**	32**	32**
Caso 12	26	24	23	16
Caso 13	20	33**	17	55**
Caso 14	14	17	15	30**
Caso 15	13	22	13	25
Caso 16	13	16	-	-
Caso 17	47**	21	17	38**
Caso 18	10	9	13	14

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

Tabla 31. Concentraciones séricas de transaminasas GGT (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
Rango normal en U/L				
-	(9-28)	(4-28)	(7-32)	(14-33)
-	U/L	U/L	U/L	U/L
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	52**	13	14	30
Caso 04	21	13	11	24
Caso 05	37**	20	18	13*
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	6*	6	8	11*
Caso 08	-	-	-	250**
Caso 09	14	10	14	14
Caso 11	20	20	17	17
Caso 12	35**	24	51**	30
Caso 13	21	21	9	83**
Caso 14	11	10	10	10*
Caso 15	12	8	14	15
Caso 16	9	7	-	-
Caso 17	18	18	13	19
Caso 18	12	5	5*	8*

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

Tabla 32. Concentraciones séricas de fosfatasa alcalina (en U/L) durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

Caso	1er trimestre	2do trimestre	3er trimestre	Seguimiento
Rango normal en U/L				
-	(22-91)	(33-97)	(73-267)	(20-130)
-	U/L	U/L	U/L	U/L
Caso 01	-	-	-	-
Caso 03	180**	126**	215	68
Caso 04	109**	106**	128	61
Caso 05	80	93	193	60
Caso 06	-	-	-	-
Caso 07	46	56	88	-
Caso 08	-	-	-	210**
Caso 09	80	96	62*	62
Caso 11	65	105**	180	180**
Caso 12	158**	147**	181	92
Caso 13	61	87	103	167**
Caso 14	84	92	153	61
Caso 15	59	56	145	56
Caso 16	95**	56	-	-
Caso 17	62	56	54*	65
Caso 18	43	43	50*	65

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad.²²²

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.²²²

4.2.3. Complicaciones en el recién nacido

A excepción de dos pacientes (ver a continuación), no se observaron patologías congénitas.

Los únicos hallazgos significativos fueron los observados en dos pacientes, la paciente nº17 y la paciente nº7. En la paciente nº17 durante el control prenatal se observó desde

la semana 28 del embarazo un acortamiento de todos los huesos largos por debajo de su edad gestacional, en el límite del percentil 5, sin anomalías fetales. Por otro lado, sin embargo estos hallazgos no fueron considerados indicativos de una displasia esquelética como tal, especulándose en su momento la posibilidad de su asociación al tratamiento a consecuencia de su trasplante. Sin embargo, la madre actualmente refiere que, hoy en día la longitud y peso del niño se encuentran en los percentiles dentro del rango de la normalidad. La segunda paciente, la nº07, se le había diagnosticado un crecimiento retardado intrauterino por presentar unos parámetros pondoestaturales al momento del parto correspondientes a una gestación de 36 semanas. Actualmente presenta un retraso de medio año en sus dichos parámetros. Estos datos son consistentes con los reportados por otros estudios.^{5,17}

Respecto al resultado obstétrico, la conducta seguida al momento del parto por los servicios de ginecología y obstetricia fue la de optar por un parto eutócico o asistido y la de minimizar el número de cesáreas. Sin embargo, la tasa de cesáreas observada en la serie fue de un 42% (Tabla 33). También se observa un mayor número de partos con cesárea en recién nacidos pretérmino al compararse con los de recién nacidos a término y/o postérmino (83,3% versus 27,3%; $p=0,0498$), Tabla 15.

Tabla 33. Resultados de los Embarazos tras la inmunosupresión con CSA o tacrólimus

	Total§ n (%) Vs. n (%)	CSA§ n (%) Vs. n (%)	Tacrólimus§ n (%) Vs. n (%)	Total§
--	----------------------------------	--------------------------------	---------------------------------------	---------------

Todas las pacientes	Régimen inmunosupresor durante el embarazo			
Nacido vivo versus muerte fetal o aborto	20 (67) / 10 (33)	5 (56) / 4 (44)	15 (72) / 6 (29)	(n.s.) 0,431‡
M: F	13 (62) / 8 (38)	4 (80) / 1 (20)	9 (56) / 7 (44)	(n.s.) 0,606‡

Nacidos vivos	Régimen inmunosupresor durante el embarazo			
M: F	13 (68) / 6 (32)	4 (80) / 1 (20)	9 (64) / 5 (36)	(n.s.) 1,0‡
Parto eutócico versus parto asistido o cesárea	8 (42) / 11 (58)	0 (0) / 5 (100)	8 (57) / 6 (43)	(s.) 0,045‡
Parto eutócico o asistido versus cesárea	11 (58) / 8 (42)	1 (20) / 4 (80)	10 (71) / 4 (29)	(n.s.) 0,111‡
Pretérmino versus a término o postérmino	6 (65) / 11 (35)	2 (40) / 3 (60)	4 (33) / 8 (67)	(n.s.) 1,000‡
Peso normal al nacer (>2500g) versus Bajo y muy bajo peso (≤2500g)	15 (83) / 3 (17)	4 (80) / 1 (20)	11 (85) / 2 (15)	(n.s.) 1,000‡

Abreviaturas: M, masculino, F, femenino.

‡Test exacto de Fisher

Abreviatura: n.s., no significativo; s.: significativo

§ De los nacidos vivos sólo se presentan aquellos de los que se disponen datos (n=18 para el peso y n=19 para el resto).

Tabla 34. Comparación del peso al nacer entre los grupos de pacientes nacidos vivos bajo régimen de inmunosupresión basado en CSA y basado en tacrólimus

	Régimen inmunosupresor durante el embarazo			
	Mediana (mínimo - máximo) n			
	Total§	CSA	tacrólimus	P‡
Nacidos vivos				
El peso al nacer en g.	2925 (2000-3600) 18	2950 (2100-3600) 5	2900 (2000-3500) 13	(n.s.) 1,000

Abreviatura: n.s., no significativo; s.: significativo

‡Test de Kruskal-Wallis.

§ Están incluidos aquellos de los que no se disponen datos para ciclosporina y/o tacrólimus.

Una consideración clave en el control del embarazo en aquellas pacientes receptoras de un trasplante es el potencial teratogénico de los fármacos inmunosupresores. En este sentido, no se observaron diferencias significativas con respecto al peso al nacimiento entre el grupo bajo un régimen de inmunosupresión con CSA al compararse con el grupo bajo tacrólimus (Tabla 33).

4.2.4. Postposición del embarazo y anticoncepción.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de edad al momento del embarazo en relación a la presencia o no de complicaciones maternas tales como hipertensión, preeclampsia, reactivación viral, presencia de hepatopatía, o necesidad de ajuste de las dosis durante el embarazo (Tabla 19).

Dado que muchos centros recomiendan que el embarazo se postponga por lo menos un año después del trasplante, se analizó la validez de este consejo al comparar los resultados para las mujeres que habían concebido dentro de un año tras el trasplante con las que concibieron después de 1 año. Sin embargo, con la única excepción de dos pacientes, el caso nº17, que sufrió de preeclampsia, y el caso nº01, la cual fue trasplantada en la semana 28 del embarazo, todas las demás resultaron embarazadas después de un año tras el trasplante.

En la paciente nº17 el resultado obstétrico fue de un recién nacido prematuro con bajo peso al nacer, además de sufrir una reactivación del VHB. Por otro lado con respecto al caso nº01, en el año 2010, veinte años tras el trasplante, los resultados de una biopsia

hepática percutánea, realizada durante su embarazo, para investigar la causa de una citólisis y evaluar posible cambio a m-TOR, fueron los de una hiperplasia nodular regenerativa, la cual guardaba una buena correlación con una bioquímica de colestasis disociada, que podría estar en relación con sus signos de autoinmunidad no observándose hepatitis, ni rechazo. La significación estadística de estos hallazgos en dichos embarazos que ocurrieron en el transcurso del año después del trasplante es incierta debido al pequeño tamaño de la muestra. Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los tiempos transcurridos entre el trasplante y el embarazo para madres con recién nacidos pretérmino (Tabla 20).

Con la finalidad de ampliar el análisis para valorar el impacto fisiológico del embarazo en el injerto hepático y viceversa, se optó por realizar un análisis multivariante de componentes principales para intentar establecer al menos ciertos “patrones” de comportamiento al respecto del funcionamiento del injerto ante el embarazo.

De las pacientes de las que se disponen datos que evitaron el embarazo (n=7 de 9), todas utilizaron exclusivamente el preservativo como método anticonceptivo (n=7). La mediana del tiempo de empleo del preservativo fue de 36 meses (rango 18-168; n=7). La mediana del tiempo promedio en embarazarse sin la utilización de algún método anticonceptivo fue de 7,5 meses (rango 0,3 – 94,0 meses; n=8). (Tabla 35)

Tabla 35. Duración de la anticoncepción en meses tras el trasplante (To Ac) y tiempo transcurrido (en meses) sin anticoncepción hasta el embarazo (To Ac-E)

Casos	To Ac (meses)	To Ac-E (meses)
Caso 04	168	<12
Caso 05	0	n.d
Caso 06	18	94
Caso 07	18	1
Caso 09	131	3
Caso 12	36	<1
Caso 13	36	12
Caso 14	84	3
Caso 17	0	36

n.d.: no hay datos

4.2.4.1. Comportamiento de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas durante el embarazo en pacientes con TH en relación con la edad al embarazo o el intervalo de tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo.

Para analizar la relación existente entre los parámetros bioquímicos hepáticos en cada trimestre y su relación con el tiempo de embarazo tras el trasplante, u otros parámetros univariantes se procedió en primer lugar a efectuar una reducción dimensional de dichos parámetros (SGOT, SGPT, GGT, fosfatasa alcalina, y glucosa) a dos componentes principales, con la finalidad de poder visualizar en una sola gráfica el comportamiento de las transaminasas a lo largo de los trimestres del embarazo a la par que se etiquetan las pacientes y los hallazgos tanto clínicos como de laboratorio.

4.2.4.2. Análisis de Componentes Principales (PCA)

Las variables iniciales en las cuales se aplicó una reducción dimensional fueron los niveles séricos de transaminasas GOT, GPT, GGT, y la FA correspondientes los tres trimestres del embarazo. Tras la aplicación del análisis de componentes principales las variables resultantes fueron los valores de GOT (GOT2T), GPT (GPT2T) y FA (FA2T) del segundo trimestre y la GGT (GGT2T) del tercer trimestre (Tabla 36 y Tabla 37).

Tabla 36. Concentraciones séricas de transaminasas GOT y GPT (en U/L) durante el 1°, 2° y 3° trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

GOT					GPT				
Caso	1er tri- mestre	2do tri- mestre	3er tri- mestre	Seguim.	Caso	1er tri- mestre	2do tri- mestre	3er tri- mestre	Seguim.
-	Rango normal en U/L				-	Rango normal en U/L			
-	(4-30)	(1-32)	(2-37)	(9-32)	-	(4-28)	(4-28)	(0-28)	(5-29)
-	U/L	U/L	U/L	U/L	-	U/L	U/L	U/L	U/L
C01	-	-	-	-	C01	-	-	-	-
C03	18	15	17	29	C03	11	9	8	35**
C04	18	32**	14	21	C04	22	47**	17	24
C05	165**	123**	93**	14	C05	385**	273**	166**	16
C06	-	-	-	-	C06	-	-	-	-
C07	8	13	13	17	C07	7	14	12	13
C08	-	-	-	73**	C08	-	-	-	95**
C09	20	15	16	16	C09	20	14	16	16
C11	46**	64**	39**	39**	C11	48**	81**	32**	32**
C12	22	21	16	18	C12	26	24	23	16
C13	17	24	15	19	C13	20	33**	17	55**
C14	18	20	20	27	C14	14	17	15	30**
C15	18	22	16	31	C15	13	22	13	25
C16	15	17	-	-	C16	13	16	-	-
C17	31**	24	22	37**	C17	47**	21	17	38**
C18	15	15	16	14	C18	10	9	13	14

Abreviaturas: seguim.: seguimiento

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.

Tabla 37. Concentraciones séricas de transaminasas GGT (en U/L) y fosfatasa alcalina durante el 1º, 2º y 3º trimestre del embarazo y durante el seguimiento tras el parto

GGT					Fosfatasa alcalina				
Caso	1er tri- mestre	2do tri- mestre	3er tri- mestre	Seguim	Caso	1er tri- mestre	2do tri- mestre	3er tri- mestre	Seguim.
	Rango normal en U/L					Rango normal en U/L			
-	(9-28)	(4-28)	(7-32)	(14-33)	-	(22-91)	(33-97)	(73-267)	(20-130)
-	U/L	U/L	U/L	U/L	-	U/L	U/L	U/L	U/L
C01	-	-	-	-	C01	-	-	-	-
C03	52**	13	14	30	C03	180**	126**	215	68
C04	21	13	11	24	C04	109**	106**	128	61
C05	37**	20	18	13*	C05	80	93	193	60
C06	-	-	-	-	C06	-	-	-	-
C07	6*	6	8	11*	C07	46	56	88	-
C08	-	-	-	250**	C08	-	-	-	210**
C09	14	10	14	14	C09	80	96	62*	62
C11	20	20	17	17	C11	65	105**	180	180**
C12	35**	24	51**	30	C12	158**	147**	181	92
C13	21	21	9	83**	C13	61	87	103	167**
C14	11	10	10	10*	C14	84	92	153	61
C15	12	8	14	15	C15	59	56	145	56
C16	9	7	-	-	C16	95**	56	-	-
C17	18	18	13	19	C17	62	56	54*	65
C18	12	5	5*	8*	C18	43	43	50*	65

Abreviaturas: seguim.: seguimiento

*: Niveles por debajo del rango de la normalidad (Gronowski AM, 2004).

** : Niveles por encima del rango de la normalidad.

Como se observará más adelante no se incluyen en el estudio de componentes principales los casos 01, 06, 08, y 16 por estar incompletos con respecto a dichas variables. Tampoco se aplicaron algoritmos para realizar imputaciones de los datos en ausencia dado el pequeño tamaño de la muestra. Por otro lado, tampoco se incluyeron para los fines del análisis los casos 05 y 11 debido a que, el caso 05 presentó una

reactivación del VHB durante el embarazo y el caso 11 desarrolló una colestasis intrahepática del embarazo.

El análisis de componentes principales cumple con los requisitos necesarios para una correcta validación interna de la herramienta. Los resultados se presentan a continuación.

(i) Se observan correlaciones mayores de 0,30 (en color rojo) entre las variables incluidas en el análisis.

Tabla 38. Matriz de Correlaciones

		GOT2T	GPT2T	GGT3T	FA2T
Correlaciones	GOT2T	1,000	0,928	0,092	0,168
	GPT2T	0,928	1,000	0,101	0,234
	GGT3T	0,092	0,101	1,000	0,692
	FA2T	0,168	0,234	0,692	1,000

(ii) La medida de adecuación muestral (o MSA) de Kaiser-Meyer-Olkin, (localizada en la matriz de correlación anti-imagen) es mayor de 0,5, proveyendo soporte para la retención de la variable en el análisis.

Tabla 39. Matrices Anti-imagen

		GOT2T	GPT2T	GGT3T	FA2T
Covarianzas anti-imagen («Anti-image Covariance»)	GOT2T	0,133	-0,122	-0,032	0,046
	GPT2T	-0,122	0,129	0,038	-0,063
	GGT3T	-0,032	0,038	0,509	-0,344
	FA2T	0,046	-0,063	-0,344	0,477
Correlaciones anti-imagen («Anti-image Correlation»)	GOT2T	^a 0,496	-0,929	-0,124	0,183
	GPT2T	-0,929	^a 0,494	0,147	-0,253
	GGT3T	-0,124	0,147	^a 0,488	-0,697
	FA2T	0,183	-0,253	-0,697	^a 0,491

a. Medidas de Adecuación Muestral (Measures of Sampling Adequacy, MSA)

(iii) La MSA global para el conjunto de variables incluidas en el análisis excede el requerimiento mínimo de $\sim 0,50$

(iv) La probabilidad asociada con el Test de Esfericidad de Bartlett es menor que el nivel de significación.

Tabla 40. Prueba de KMO y Bartlett

Medida de Adecuación Muestral de Kaiser-Meyer-Olkin. (Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy).		0,493
Test de Esfericidad de Bartlett (Bartlett's Test of Sphericity)	Ji Cuadrada aproximada	18,65
	Grados de Libertad	6
	Significación	0,01

(v) Los valores eigen (eigenvalues) asociados a los componentes de dichos factores son mayores de 1,0.

(vi) Los dos componentes extraídos explican el 90,7% de la varianza.

Tabla 41. Varianza Total Explicada

Componen- te	Valores Eigen iniciales			Extracción de Sumas de las Cargas al Cuadrado			Rotación de Sumas de las Cargas al Cuadrado		
	Total	% de la Varianza	% Acumu- lado	Total	% de la Varianza	% Acumu- lado	Total	% de la Varianza	% Acumu- lado
1	2,135	53,374	53,374	2,135	53,374	53,374	1,934	48,357	48,357
2	1,493	37,334	90,707	1,493	37,334	90,707	1,694	42,351	90,707
3	,304	7,612	98,320						
4	,067	1,680	100,000						

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.

(vii) El valor de la comunalidad (que representan la proporción de la varianza en las variables originales que es explicada por la solución de factores) para cada variable es igual o mayor a 0,50.

Tabla 42. Comunalidades

	Inicial	Extracción
GOT2T	1,000	0,962
GPT2T	1,000	0,966
GGT3T	1,000	0,854
FA2T	1,000	0,847

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.

(viii) El patrón de cargas de factores no posee una estructura compleja, es decir son poseedoras de una estructura simple.. Ninguna variable tiene cargas o correlaciones

(0,40 o más) en más de un componente. Las variables con estructura compleja, fueron removidas del análisis.

Tabla 43. Matriz de componentes

	Componente	
	1	2
GOT2T	0,845	-0,499
GPT2T	0,867	-0,463
GGT3T	0,528	0,758
FA2T	0,625	0,675

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales
a. 2 componentes extraídos.

Tabla 44. Matriz de Componentes Rotados

	Componente	
	1	2
GOT2T	0,979	0,059
GPT2T	0,977	0,101
GGT3T	0,013	0,924
FA2T	0,141	0,909

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.
Método de Rotación: Varimax con normalización Kaiser
a. La rotación convergió en 3 interacciones.

En la Tabla 44 se observa que las variables GOT2T y GPT2T, tras realizar una rotación Varimax, «cargan» en un primer componente, grupo que podríamos llamar el de valores de enzimas pseudocolestásicos" o enzimas placentarias (por la fosfatasa alcalina y la GGT). También se observa otro grupo que podríamos llamar el de las enzimas de integridad celular: «cell-integrity enzymes» GPT (ALT), GOT (AST).

El resto de las variables GOT1T, GOT3T, GPT1T, GPT3T, GGT1T, GGT2T, FA1T, FA2T, no se incluyeron en el análisis de componentes principales.

Como se podrá observar tampoco se incluyeron los valores de laboratorio correspondientes al seguimiento tanto para no violentar el requisito de que la razón de casos a variables sea al menos 5 a 1, así como para poder observar el comportamiento de las enzimas hepáticas durante el “estrés fisiológico” del embarazo.

Tabla 45. Matriz de Transformación de Componentes

Componente	1	2
1	0,829	0,559
2	-0,559	0,829

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.

Método de Rotación: Varimax con normalización Kaiser.

Tabla 46. Matriz de Coeficientes de Puntajes Factoriales («Component Score Coefficient Matrix»)

	Componente	
	Componente 1	Componente 2
GOT2T	0,5147452607499570	-0,0554439263870004
GPT2T	0,5099123496681320	-0,0297214154015987
GGT3T	-0,0791900649870698	0,5592424826299860
FA2T	-0,0098837127638123	0,5384989673196060

Método de Extracción: Análisis de Componentes Principales.

Método de Rotación: Varimax con normalización Kaiser.

Puntajes de los Componentes

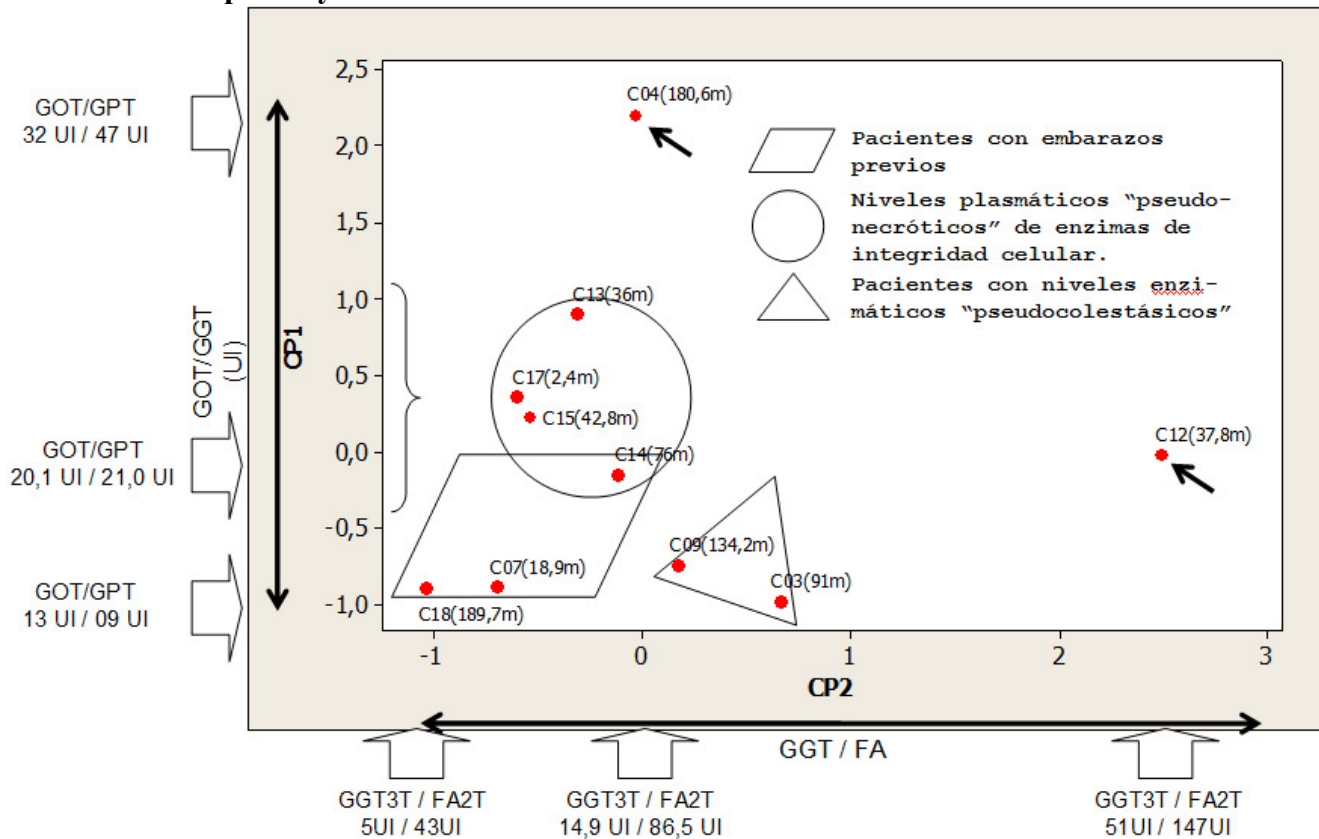
No se pudo realizar una validación externa del tipo «split-sample validation» debido al pequeño tamaño de muestra. Las puntuaciones factoriales correspondientes a cada uno de los casos se presentan a continuación:

Tabla 47. Variables seleccionadas y sus puntuaciones factoriales

Variables finales seleccionadas				Puntuaciones factoriales	
GOT2T (U/L)	GPT2T (U/L)	GGT3T (U/L)	FA2T (U/L)	Primer factor	Segundo factor
32	47	11	106	2,20357	-0,03790
15	9	5	43	-0,90122	-1,03466
15	9	14	126	-0,98003	0,66604
15	14	14	96	-0,75340	0,17821
13	14	8	56	-0,88219	-0,69370
20	17	10	92	-0,15500	-0,11202
21	24	51	147	-0,02658	2,49095
22	22	14	56	0,22595	-0,54231
24	33	9	87	0,90360	-0,31287
24	21	13	56	0,36532	-0,60173

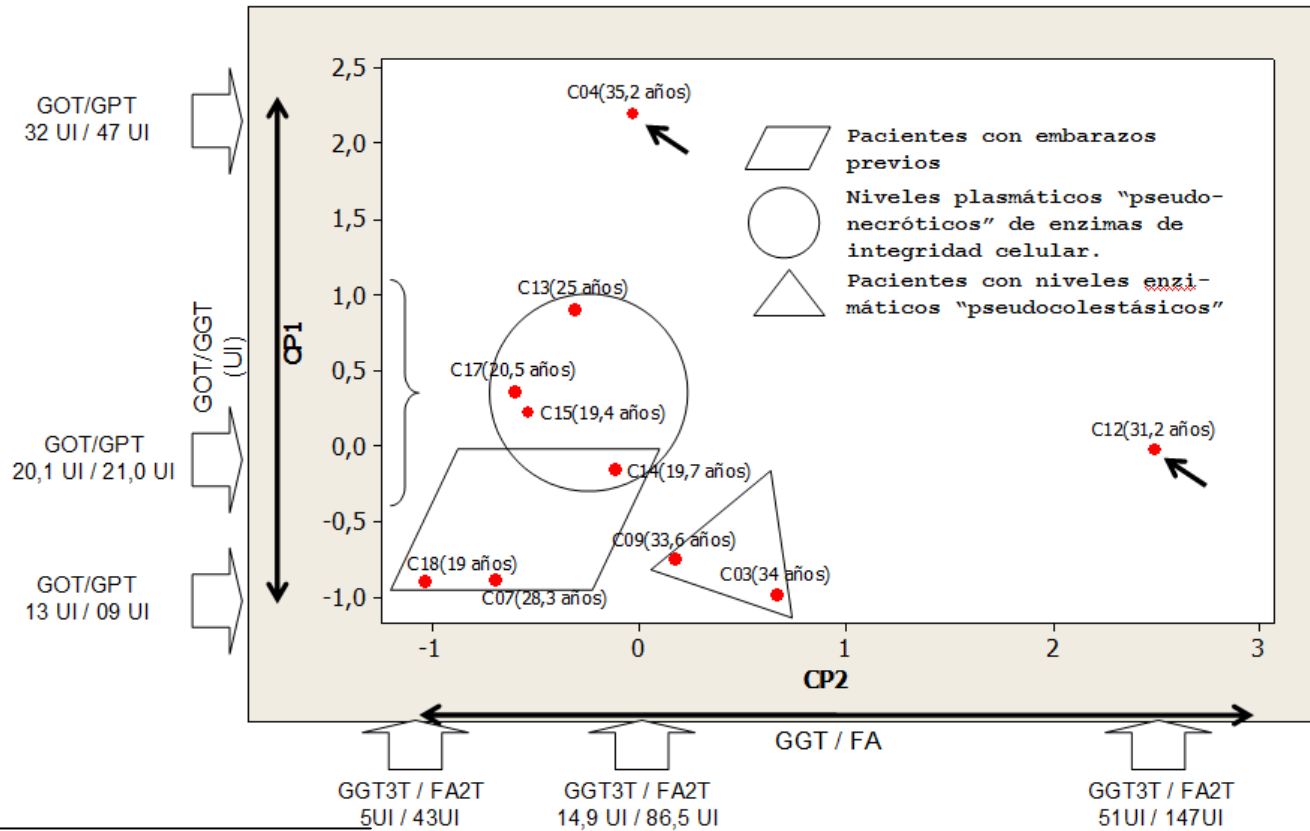
Como se observa, las cuatro variables finales seleccionadas pueden ser “agrupadas” en dos dimensiones (factores o componentes principales) los cuales explican el 90,707% de la varianza observada en los datos. Cada una de las pacientes posee un valor para cada una de estas dos dimensiones, por lo que se pueden puntuar en una gráfica de dos dimensiones y etiquetarlas con el tiempo correspondiente de embarazo tras el trasplante.

Ilustración 7. Punteado de Pacientes por valores de los Componentes Principales (ejes X e Y para los niveles de GGT, FA y GOT, GPT respectivamente), etiquetados de acuerdo al tiempo transcurrido en meses entre el trasplante y el embarazo.



2T=2º trimestre, 3T=3º trimestre; C=Caso (Vg., C07, caso 07)

Ilustración 8. Punteado de Pacientes por valores de los Componentes Principales (ejes X e Y para los niveles de enzimas GGT, FA y GOT, GPT respectivamente), etiquetados de acuerdo a la edad en años al momento del embarazo (entre paréntesis).



2T=2º trimestre, 3T=3º trimestre; C=Caso (Vg., C07, caso 07)

Al puntear a cada caso en una gráfica cuyo ejes corresponden a los valores de los componentes principales para cada una de las pacientes (dimensiones GOT/GPT versus GGT/FA) nos permite observar tres grupos de pacientes. Un primer grupo con valores de GGT y FA más altos que el promedio pero siempre dentro del límite de la normalidad. Estos valores podrían considerarse, con las reservas pertinentes, como «valores pseudocolestásicos o cuasicolestásicos». Dentro de este primer grupo se encuentran los casos nº09 y nº10.

Observamos un segundo grupo de pacientes con niveles sanguíneos sobre el promedio (localizados en los quintiles superiores), pero dentro del rango de la normalidad, para las enzimas denominadas de integridad celular GPT (ALT) y GOT (AST). Podríamos denominar a este grupo, de nuevo con las reservas pertinentes, como el que exhibe una cierta tendencia hacia «niveles cuasinecróticos». Este grupo está constituido por los casos nº13, nº15, y nº17, siendo el caso nº14 un caso limítrofe o «borderline». Se observa también que los casos nº18, nº07 y nº14 (dentro del rombo en la gráfica), poseen valores por debajo del promedio de grupo tanto para las enzimas GGT y FA como para las GOT y GPT. Resulta interesante apuntar que estas tres pacientes habían tenido embarazos previos tras el trasplante.

Las pacientes señalados con una flecha, corresponden a pacientes con valores extremos con respecto a sus niveles sanguíneos enzimáticos. Son pacientes que durante el embarazo sufrieron de patologías que alteraron los niveles enzimáticos sanguíneos de transaminasas y fosfatasa alcalina. Así al paciente/caso nº4 se le diagnosticó un infiltrado hepático linfocitario durante el embarazo, y la paciente/caso nº12:

experimentó un aumento de transaminasas, las cuales persisten hoy en día, 4 años después del embarazo. Por esta razón no se adjudicaron a ninguno de los tres grupos presentados más arriba.

Las pacientes que forman parte del grupo representado por el niveles normales elevados de enzimas de integridad celular hepática (casos nº13, nº14, nº15, nº17), poseen intervalos de tiempo, entre el trasplante y el embarazo, más cortos (2,4 a 42,8 meses) al compararlos a aquellos casos con niveles por debajo de la media con respecto a dichas enzimas (casos nº09 y nº03).

Por otro lado, el grupo que podríamos denominar como de niveles enzimáticos "pseudocolestásicos", registran embarazos exitosos en edades más tardías (> 30 años).

No se observan patrones que relacionen estos hallazgos con las complicaciones, maternas (verbigracia reactivación viral, preeclampsia, indicaciones de trasplante, etc.) o con variables asociadas al recién nacido (aborto, tiempo de gestación, etc.).

5. Discusión

La preeclampsia constituyó una complicación en tres de las 18 pacientes, o lo que equivale a un 16,7% (IC95% 0,032; 0,379), y la hipertensión inducida por el embarazo en una de ellas (20%; IC95% 0,001; 0,249). Estos amplios intervalos de confianza, a consecuencia de una muestra tan pequeña, no permiten establecer diferencias estadísticamente significativas con respecto a los resultados presentados (Tabla 48) por Armenti et al. (2000)⁵.

Tanto el grupo de Pittsburgh²² como el Armenti et al.⁵ han comunicado una incidencia de preeclampsia menor en los receptores tratados con tacrólimus con respecto a los tratados con ciclosporina, aunque ambos plantean que el número de casos comunicados todavía sigue siendo pequeño.

Si bien la literatura refleja que las pacientes bajo terapias basadas en tacrólimus aparentemente poseen menores incidencias de complicaciones tales como hipertensión y preeclampsia, así como bajo peso al nacer y prematuridad²⁴⁰ en nuestro estudio, y a excepción de la presencia de hepatopatía no asociada a rechazo ($p=0,032$), y a la incidencia de partos eutócicos ($p=0,045$) no se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$) entre los diferentes grupos de pacientes bajo los diferentes grupos de inmunosupresores, con respecto a las tasas de complicaciones maternas como neonatales (HTIE, reactivación viral, muerte fetal, prematuridad, bajo peso neonatal), o la proporción de pacientes que requirieron un reajuste de la dosis. Esto podría atribuirse al pequeño tamaño de muestra en nuestra serie. Sin embargo, en

términos generales, esta es una limitación presente en la mayoría de las series publicadas hasta el momento (Tabla 50).

Una posible explicación a los hallazgos que arrojaron significación (mayor proporción de pacientes con hepatopatía no asociada a rechazo, e incidencia de partos no eutócicos en el grupo de pacientes bajo CSA) podría atribuirse a la mayor edad al momento de la concepción en este grupo de pacientes al ser comparados con aquellos bajo terapia inmunosupresora con tacrólimus (33,5 versus 23 años; $p=0,023$).

Tabla 48. Comparación de la incidencia de complicaciones durante el embarazo entre el NTPR (2000) y nuestra serie (HU120)

	HU12O (2011)		NTPR 2000 ⁵
	%	(IC95%) %	%
Cesárea	42,1	20,3-66,5	39 - 32
Preclampsia	16,7	3,6-41,4	25-9
Hipertensión inducida por el embarazo	*20	*0,1-24,9	43 - 26
Infecciones	0-20	1,2-31,7	9-35
Hepatopatía no asociada a rechazo	20	5,7-4,4	-
Rechazo	-	‡1,2-31,7	9-10
Rechazo postparto	-	‡1,2-31,7	9-13
Diabetes	0	-	2-13

Abreviaturas:

HU12O: Hospital Universitario 12 de Octubre

§ Incluida la reactivación viral en nuestra serie

IC95%: intervalo de confianza al 95% incluyendo ambos grupos ciclosporina y tacrólimus.

† % correspondientes respectivamente a los grupos de ciclosporina y tacrólimus

‡ Casos dudosos sin confirmar.

Tabla 49. Comparación de los resultados del NTPR con nuestra serie (Hospital Universitario 12 de Octubre, 2011)

	Armenti et al. (2004) ²⁴¹	Hospital Universitario 12 de Octubre
Número de pacientes	111	18
Número de embarazos	187	32
Número de recién nacidos vivos	189	20
Factores maternos		
Intervalo trasplante a la concepción (mediana en años)	4,3 años	7,1 años
HT durante el embarazo (%)	35	(IC95%) 0,1% – 24,9%
Diabetes durante el embarazo (%)	5%	0%
Infección durante el embarazo	27%	(IC95%) 8,7% – 49,1%
Episodio de rechazo durante el embarazo	8%	(IC95%) 1,2% – 31,7%
Preeclampsia (%)	23%	(IC95%) 3,2% – 37,9%
Perdida del injerto durante el embarazo (%)	7%	0%
Resultados del embarazo		
Nacidos vivos (%)	73%	67%
Nacidos vivos		
Mediana de la edad gestacional en semanas	37 sem.	38 sem.
Prematuros (mediana en semanas)	36 sem.	35,3 sem.
Peso promedio al nacimiento (gramos)	2705g	2925g
Cesáreas (%)	35%	42,1%
Complicaciones en el recién nacido (%)	29%	11% (2/18)
Muertes neonatales n (%)	0%	0%

Tabla 50. Resultados obstétricos y del injerto en receptoras de trasplantes hepáticos a partir de publicaciones seleccionadas

Fuentes	Embarazos (Partos)	Abortos	Cesárea.	Parto a término	Rechazo del Injerto	Hipertensión*
	n (n)	%	%	%	%	%
Registros						
NTPR (2006) ²⁸	205(151)	19	35	35	7	34
UK Transplant Pregnancy Registry (2009) ²⁹	18(11)	11	62	50	–	–
Series de casos						
Christopher et al, (2006) ¹⁷	70(50)	19	40	27	17	20
Jain et al. (2003) ³⁰	49(49)	–	47	49	–	11
Nagy et al. (2003) ⁹	38(24)	11	46	29	17	21
Patapis et al. (1997) ³¹	29(15)	17	20		13	33
Raakow et al. (2001) ³²	28(21)	–	48	19	0	43
Wu et al. (1998) ¹⁵	22(22)	–	32	14	5	14
Scantlebury et al. (1990) ¹²	19(19)	–	63	53	5	32
Estudios poblacionales						
Coffin et al. (2010) ²⁴	206(146)	5	38	27	5	30

La tasa de rechazo durante el embarazo es de 10.0% (IC95% 1,2%; 31,7%) siendo similar a la comunicada por el Registro Nacional de Embarazos Post-trasplante de EE.UU.⁴, ver la Tabla 50. Por otro lado, concordando con Scantlebury et al. (1990)¹², las anormalidades comunicadas en la función hepática asociada con el embarazo no han sido consistentes con un rechazo del injerto.

Los ajustes de dosis durante el embarazo fueron manejados a través del mantenimiento de sus niveles terapéuticos en sangre. Si bien es plausible que las bajas tasas de rechazo agudo comunicados en esta serie se asocien a un ajuste al alza de la dosis de

inmunosupresores, por otro lado, y en concordancia con lo propuesto por Christopher et al., (2006)¹⁷, este incremento de dosis no parece traducirse en un incremento de complicaciones derivadas del embarazo en términos de incidencia de rechazo, hipertensión inducida por el embarazo, preeclampsia o insuficiencia renal, ya que los análisis estadísticos no resultaron significativos.

Ninguna paciente requirió retrasplante durante el embarazo, si bien algunas sufrieron de una infección viral recurrente. La infección viral es un cofactor bien reconocido en el desarrollo de rechazo crónico de los receptores de trasplante hepático.²⁴²

Con respecto al resultado obstétrico, la conducta seguida al momento del parto por los servicios de ginecobstetricia fueron la de optar por un parto eutócico o asistido y minimizar el número de cesáreas. Sin embargo, la tasa de cesáreas fue de un 42,1% (Tabla 17), siendo este hallazgo similar al reportado por el NTPR (2000) y por Christopher V, Heneghan MA, Al-Chalabi T et al. (2006)¹⁷, los cuales, si bien reportan una frecuencia elevada de cesáreas en relación con su tasa de notificación en el Reino Unido del 22,7%²⁴³, su tasa de notificación de un 40% está de acuerdo con la mayoría de series publicadas de los receptores de trasplante hepático.¹² También se observa un mayor mayor de partos con cesárea en recién nacidos pretérmino al compararse con los de recién nacidos a término y/o postérmino (83,3% versus 27,3%; $p=0,0498$), ver Tabla 15.

Por otro lado, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los tiempos transcurridos entre el trasplante y el embarazo por grupos de madres con recién nacidos pretérmino, término o postérmino (Tabla 20), y si bien el

tamaño de la muestra es pequeño y el poder de la prueba estadística utilizada bajo, estos resultados apuntan a que la asociación de un mayor riesgo prematuridad con menor tiempo de “reposo” postrasplante sólo sea significativo en el límite del año. En este tenor, Christopher V, Heneghan MA, Al-Chalabi T et al. (2006)¹⁷ reportan una mayor incidencia de prematuridad, bajo peso al nacer, y rechazo celular agudo en aquellos embarazos que ocurrieron en el transcurso del año después del trasplante, en comparación con los que se produjeron después de 1 año.

El tiempo promedio en embarazarse sin la utilización de algún método anticonceptivo fue de 7,5 meses (rango 0,3 – 94,0 meses; n=8). Para aquellas pacientes que evitaron el embarazo tras el trasplante, la mediana del tiempo de empleo del preservativo fue de 36 meses (rango 18-168; n=7).-Estos hallazgos corroboran que las pacientes siguen la pauta recomendada de retrasar de embarazo hasta después de 1 año tras el trasplante. Esta recomendación está respaldada por los datos del Registro Nacional de Embarazos en Trasplantes que sugiere una mayor probabilidad de un nacimiento vivo y un menor rechazo del injerto con embarazos postpuestos⁴, si bien en nuestro estudio, en los dos casos cuyo embarazo sucedió en el primer año no se observaron ni muertes fetales o abortos, ni rechazos de injerto. De cualquier manera, este consejo se encuentra sustentado en un sólido razonamiento clínico, ya que en el período post-trasplante precoz, pueden ser necesarios mayores niveles de inmunosupresión, los episodios de rechazo suelen ser más frecuentes, y las infecciones como el citomegalovirus son más comunes.²⁴²

El impacto del embarazo en el funcionamiento del injerto es aparentemente fisiológico. De hecho, los niveles de las enzimas hepáticas durante los diferentes trimestres del embarazo se comportan dentro de los intervalos normales de referencia.²²²

Sin embargo, las oscilaciones, dentro del rango de la normalidad, en los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas sugieren la existencia de patrones subyacentes fisiológicos y fisiopatológicos asociados. En este sentido, y a modo de ejemplo, autores como Xia MF, Gao X, Yan HM et al. (2011)²⁴⁴ han comunicado que alteraciones de los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas dentro de los límites tradicionalmente "normales", pero en el en el quintil superior, especialmente con respecto a la ALT, AST y GGT, se correlacionan con la mayor parte de los componentes del síndrome metabólico. Los autores apuntan a que una ligera elevación de las enzimas hepáticas dentro de estos límites "normales", especialmente ALT y GGT, indicaría la presencia de síndrome metabólico y la esteatosis hepática no alcohólica.

Se observa por un lado un grupo de pacientes con intervalos de tiempo cortos entre el trasplante y el embarazo (2,4 a 42,8 meses) y niveles sanguíneos de SGOT, SGPT (enzimas asociadas a la integridad celular hepática) por encima de la media general, que poseen intervalos de tiempo más cortos entre el trasplante y el embarazo (2,4 a 42,8 meses) y por otro lado un segundo grupo caracterizado por pacientes con embarazos ocurridos a una mayor edad (> 30 años) que exhiben niveles sanguíneos de las enzimas GGT y fosfatasa alcalina (enzimas tradicionalmente asociadas a un patrón colestasico) por encima de la media general. Se necesitará ampliar la muestra en el futuro cuando la casuística se haya incrementado, para poder corroborar estos hallazgos.

Así, mayores niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT), en uno o varios de los trimestres del embarazo, están asociados a una mayor edad al momento del embarazo y a un menor tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo. Por otro lado, la observación de valores tanto de GGT y FA como de GOT y GPT por debajo del promedio en pacientes con embarazos previos tras el trasplante podría sugerirnos la hipótesis de un cierto efecto “protector” de los embarazos previos, independientemente del tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo. Así, la edad al momento del embarazo y/o el tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo pudiesen tener cierto impacto en la respuesta fisiológica del injerto. Hay que recalcar que, si bien los resultados no son significativos, si se aprecia “una tendencia” hacia la diferencia.

Por otro lado, no se observa que estos hallazgos estén correlacionados a las complicaciones surgidas durante la gestación tanto a nivel materno (verbigracia, reactivación viral, preeclampsia, etc.) como en el producto (aborto, tiempo de gestación, etc.). La confirmación de estos hallazgos, así como su posible implicación clínica, queda aún por dilucidarse en el futuro, cuando se encuentre disponible una muestra mayor.

6. Conclusiones

1. El embarazo con éxito es una expectativa razonable en aquellas pacientes en edad de procrear después de un trasplante hepático ortotópico, resultando el mismo seguro, para la mayoría de las pacientes, madre e hijos. A pesar de que puede ser prudente postergar el embarazo por un período de un año después del trasplante, de cualquier manera si las pacientes conciben antes de ese momento, se puede adoptar un tono de optimismo una vez se lleve a cabo un riguroso seguimiento hepatológico y obstétrico.
2. Los datos sugieren que la edad de embarazo y/o el período de tiempo transcurrido entre el trasplante y el embarazo se asocian a variaciones, dentro de los límites tradicionalmente "normales", en los niveles sanguíneos de las enzimas hepáticas SGOT/SGPT y GGT/FA.

9. Referencias

- 1 Parolin, M.B., Coelho, J.C., Urbanetz, A.A., Pampuch, M. [Contraception and pregnancy after liver transplantation: an update overview]. [Article in Portuguese]. *Arq Gastroenterol.* 2009;46(2):154-8. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032009000200015&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 2 Alston, P.K, Kuller, J.A, McMahon, M.J. Pregnancy in transplant recipients. *Obstet Gynecol.* 2001;56:289-95.
- 3 Armenti, V.T., Herrine, S.K., Moritz, M.J. Reproductive function after liver transplantation. *Clin Liver Dis.* 1997;1:471-85.
- 4 Armenti, V.T., Herrine, S.K., Radomski, J.S., Moritz, M.J. Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6: 671-685. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jlts.2000.18703/pdf>
- 5 Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J., Philips, L.Z., McGrory, C.H., Coscia, L.A. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantantion. *Clin Transpl* 2000;123-34. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jlts.2000.18703/pdf>
- 6 Jabiry-Zieniewicz, Z., Kaminski, P., Pietrzak, B., Cyganek, A., Bobrowska, K., Ziolkowski, J., Oldakowska-Jedyna, K.U., Zieniewicz, K., Paczek, L., Jankowska, I., Wielgos, M., Krawczk, M. Outcome of four high-risk pregnancies in female liver transplant recipients on tacrolimus immunosuppression. *Transplant Proc.* 2006;38:255-7.

-
- 7 Laifer, S.A., Guido, R.S. Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin Proc*, 1995;70:388-394.
- 8 Mass, K., Quint, E.H., Punch, M.R., Merion, R.M. Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation*, 1996;62:476-9.
- 9 Nagy, S., Bush, M.C., Berkowitz, R., Fishbein, T.M., Gomez-Lobo, V. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol*, 2003;102:121-8.
- 10 Parolin, M.B., Rabinovich, I., Urbanetz, A., Scheidemantel, C., Cat, M.L., Coelho, J.C.U. Sexual and reproductive function in female liver transplant recipients. *Arq Gastroenterol*, 2004;41:10-7. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032004000100003&lng=en&nrm=iso&tlng=en
- 11 Pruvot, F.R., Declerck, N., Valat-Rigos, A.S., Gambiez, L., Canva, V., Labalette, M., Noël, C., Gottrand, F., Puech, F., Paris, J.C. Pregnancy after liver transplantation: focusing on risks to the mother. *Transplant Proc*, 1997;29:2470-1.
- 12 Scantlebury, V., Gordon, R., Tzakis, A., Koneru, B., Bowman, J., Mazzaferro, V., Stevenson, W.C., Todo, S., Iwatsuki, S., Starzl, T.E. Childbearing after liver transplantation. *Transplantation*, 1990;Feb;49(2):317-21. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2305462>.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3022433/?tool=pubmed>;
<http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=9123426>
- 13 Ville, Y., Fernandez, H., Samuel, D., Bismuth, H., Frydman, R. Pregnancy in liver transplant recipients: course and outcome in 19 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 1993;168: 896-902.

-
- 14 Walcott, W.O., Derick, D.E., Jolley, J.J., Snyder, D.L. Successful pregnancy in a liver transplant patient. *Am J Obstet Gynecol*, 1978;132:340-341. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=360844>
- 15 Wu, A., Nashan, B., Messner, U., Schmidt, H.H., Guenther, H.H., Niesert, S., Pichmayr, R. Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin Transplant*, 1998;12: 454-464. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=9787957>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9787957>
- 16 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1996-2005. Rockville, 2006;MD: Health Resources and Services Administration.
- 17 Christopher, V., Al-Chalabi, T., Richardson, P.D., Muiesan, P., Rela, M., Heaton, N.D., O'Grady, J.G., Heneghan, M.A. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006; Jul;12(7):1138-43. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20810/abstract;jsessionid=C0601E0A2495F1094C78FF466C203497.d03t02>
- 18 Heneghan, M.A., Selzner, M., Yoshida, E.M., Mullhaupt, B. Pregnancy and sexual function in liver transplantation. *J Hepatol*, 2008;Oct;49(4):507-19. Epub Jul 27. Disponible en: <http://www.jhep-elsevier.com/article/PIIS0168827808004832/fulltext>. <http://www.jhep-elsevier.com/article/PIIS0168827808004832/fulltext#section26>
- 19 Sauthier, P., Hohlfeld, P., Mosimann, F., Bossart, H. [Liver transplantation and pregnancy: 1994 perspectives]. [Article in French]. *Arch Gynecol Obstet*, 1994;255 Suppl 2:S259-71.

-
- 20 Davison, J.M., Lind, T., Uldall, P.R. Planned pregnancy in a renal transplant recipient. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976;83: 518-527. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=8073>
- 21 Radomski, J.S., Moritz, M.J., Munoz, S.J., Cater, J.R., Jarrell, B.E., Armenti, V.T. National Transplantation Pregnancy Registry: analysis of pregnancy outcomes in female liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg*, 1995;1: 281-284.
- 22 Jain, A., Venkataramanan, R., Fung, J.J., Gartner, J.C., Lever, J., Balan, V., Warty, V., Starzl, T.E. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*, 1997;64: 559-565. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=9293865>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2975612/?tool=pubmed>
- 23 Pruvot, F.R., Noel, C. Comment on "Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus". *Transplantation*, 1998;65: 1415-1416.
- 24 Coffin, C.S., Shaheen, A.A., Burak, K.W., Myers, R.P. Pregnancy outcomes among liver transplant recipients in the United States: a nationwide case-control analysis. *Liver Transpl*, 2010;Jan;16(1):56-63. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.21906/pdf>
- 25 Goarin, A.C., Homer, L. [Liver transplantation and pregnancy]. [Article in French]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010;Nov;39(7):529-36.
- 26 Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J., Branch, K.R., McGrory, C.H., Coscia, L.A. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*, 1997;101-112.

-
- 27 Haagsma, E.B., Visser, G.H., Klompmaker, I.J., Verwer, R., Slooff, M.J. Successful pregnancy after orthotopic liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 442-443. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=2668820>
- 28 Armenti, V.T., Daller, J.A., Constantinescu, S., Silva, P., Radomski, J.S., Moritz, M.J., Gaughan, W.J., McGrory, C.H., Coscia, L.A. 2006. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2006;57-70.
- 29 Sibanda, N., Briggs, J.D., Davison, J.M., Johnson, R.J., Rudge, C.J. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301-1307.
- 30 Jain, A.B., Reyes, J., Marcos, A., Mazariegos, G., Eghtesad, B., Fontes, P.A., Cacciarelli, T.V., Marsh, J.W., de Vera, M.E., Rafail, A., Starzl, T.E., Fung, J.J. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003; 76(5):827-32.
- 31 Patapis, P., Irani, S., Mirza, D.F., Gunson, B.K., Lupo, L., Mayer, A.D., Buckels, J.A., Pirenne, J., McMaster, P. Outcome of graft function and pregnancy following liver transplantation. *Transplant Proc* 1997;29: 1565-1566. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/PMED?id=9123426>
- 32 Raakow, R., Neuhaus, R., Büscher, U., Schmidt, S., Rayes, N., Glanemann, M., Neuhaus, P. Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1450-2.

-
- 33 Cundy, T.F., Butler, J., Pope, R.M., Sagggar-Malik, A.K., Wheeler, M.J., Williams, R. Amenorrhea in women with non-alcoholic chronic liver disease. *Gut* 1991;32:202-6.
- 34 Marín, E., Gómez, O., Marín, A.. Enfermedad recurrente después de trasplante de hígado. *Cir Gen* 1997;19:23-28
- 35 Gómez, R., González-Pinto, I., Loinaz, C., García, I., Rey, P., Alonso, D., Paseiro, G., Moreno, E. Indicaciones actuales para el trasplante hepático. En: Moreno-González E (dir.), *Actualización en cirugía del aparato digestivo*, Madrid, Jarpyo. 2004;Vol. X, pp. 53-62
- 36 Seaberg, E.C., Belle, S.H., Beringer, K.C., Schivins, J.L., Detre, K.M. Liver Transplantation in the United States from 1987-1998: updated results from the Pitt-UNOS liver transplant registry. In: Cecka JM, Terasaki PI, editors. *Clinical transplants 1998*. Los Angeles: UCLA Tissue Typing laboratory 1999;pp. 17-37
- 37 Moon, D.B., Lee, S.G. Liver transplantation. *Gut Liver* 2009;3(3):145-65. Epub 2009 Sep 30. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20431740>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2852711/?tool=pubmed>
- 38 Hepp, J.; Zapata, R., Buckel, E., Martínez, J., Uribe, M., Díaz, J.C. Ferrario M, Sanhueza E, Pérez RM; Hunter B; Ríos G, Humeres R, Poniachik J, Oksenberg, D, Arrese M. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones (Documento de consenso). *Revista Médica de Chile* 2008;136(6), pp. 793-804. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/pdf/1771/177116661017.pdf>
- 39 Lopez, P.M., Martin, P. Update on liver transplantation: indications, organ allocation, and long-term care. *Mt Sinai J Med*, 2006;73:1056-1066. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17285195>

-
- 40 Levy, M.F., Somasundar, P.S., Jennings, L.W., Jung, G.J., Molmenti, E.P., Fasola, C.G., Goldstein, R.M., Gonwa, T.A., Klintmalm, G.B. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg* 2001;233: 107-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11141232>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1421173/?tool=pubmed>
- 41 Sociedad Española de Trasplante Hepático. 2008. [Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Access to liver transplant, indications, controversies, prioritisation of waiting lists and quality indicators]. [Article in Spanish] Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp*. 2008 Jun;83(6):290-300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18570843>; <http://www.elsevier.es/en/node/2065761>
- 42 Starzl, T.E. The recipient operation in man. En: Starzl TE, ed. Experience in hepatic transplantation. Saunders. Philadelphia 1986;112-143
- 43 Wall, W.J., Grant, D.R., Duff, J.H., Kutt, J.L., Ghent, C.N., Bloch, M.S. Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987;43:56-61
- 44 Lerut J, Tzakis AG, Bron K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Makowka L, Todo S, Starzl TE. Complications of venous reconstruction in human liver transplantation. *Ann Surg* 1987; 205(4):404-408
- 45 Moreno González, E., García García, I., González Pinto, I., Gómez Sanz, R., Loinaz Seguro, C., Riaño Carrera, D., Bercedo Martínez, J., Pérez Cerdá, F., Ibáñez Aguirre, J., Moral Gutiérrez, P., et al Trasplante hepático ortotópico: Resultados del Hospital "12 de Octubre". *Rev Esp Enf Digest* 1990;78:295-302

-
- 46 Sánchez Turrión, V., Cuervas-Mons, V. 1994. Trasplante hepático. En: Cuervas Mons V, Del Castillo Olivares JL, eds. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. ELA. Madrid 1994
- 47 Pereira, F., Herrera, J., Ardaiz, J. et al. Tratamiento de las complicaciones biliares en la serie de adultos de un programa de trasplante hepático. *Cir Esp* 1993; 54:487-491
- 48 Greif, F., Bronsther, O.L., Van Thiel, D.H., Casavilla, A., Iwatsuki, S., Tzakis, A., Todo, S., Fung, J.J., Starzl, T.E. 1994. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994, 219:40-45
- 49 Neuhaus, P., Brölsch, C., Ringe, B., Lauchart, W., Pichlmayr, R. 1984. Results of biliary reconstruction after liver transplantation. *Transplant Proc* 1984; 16:1225-1227
- 50 Rouch, D.A., Emmond, J.C., Thistlethwaite, Jr., Mayes, J.T., Broelsch, C.E. Choledochocholedochostomy without a T tube or internal Stent in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 67:321-324
- 51 Rolles, K., Dawson, K., Novell, R., Hayter, B., Davidson, B., Burroughs, A. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation* 1994; 57:402-404
- 52 Zulke, C., Berger, H., Anthuber, M., Jauch, K.W. Detection of suprahepatic caval stenosis following liver transplantation and treatment via balloon-expandable intravascular stent. *Transplant Int* 1995;8:330
- 53 Yoshida, E.M., Erb, S.R., Morris, D.C., Wall, W.J, Scudamore CH. Hepatic artery interruption followed by portal vein thrombosis in an adult liver transplant. *Transplant Int* 1994;7:434-437

-
- 54 Calleja, J., Echenagusia, A., Offnares, R., Perez-Ferreiroa, J., Camuñez, F., Clemente, G., Valdecantos, E. Portal stenosis in liver transplantation. Treatment by endoluminal prosthesis. *Transplant Int* 1995;8:74-75
- 55 Burke, G., Ascher, N., Hunter, D., Najarian, J. Orthotopic liver transplantation: nonoperative management of early, acute portal vein thrombosis. *Surgery* 1998;104:924-928
- 56 Moreno, E., García, I., Gómez, R., González-Pinto, I., Loinaz, C., Jiménez, C. Liver transplantation in patients with thrombosis of the portal, splenic or superior mesenteric vein. *Br J Surg* 1993; 80:81-85
- 57 Wozney, P., Zajko, A., Bron, K., Point, S., Starzl, T. Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR* 1986;147:657-663
- 58 Langnas, A., Marujo, W., Stratta, R., Wood, P., Li, S., Shaw, B. Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. *Transplantation* 1991;51:86-90
- 59 Movahedi, Z., Holt, C.D., Saab, S. Liver transplant: a primer. *Exp Clin Transplant.* 2010 Jun;8(2):83-90. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20565363>.
http://www.ectrx.org/forms/ectrxcontentshow.php?year=2010&volume=8&issue=2&supplement=0&makale_no=0&spage_number=83&content_type=FULL%20TEXT
- 60 Jain, A., Nalesnik, M., Reyes, J., Pokharna, R., Mazariegos, G., Green, M., Eghtesad, B., Marsh, W., Cacciarelli, T., Fontes, P., Abu-Elmagd, K., Sindhi, R., Demetris, J., Fung, J. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: a 20-year experience. *Ann Surg.* Oct;236(4):429-36 2002;discussion 436-7.

-
- 61 Pillai, A.A., Levitsky, J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4225-4233
- 62 Waki, K. UNOS Liver Registry: ten year survivals. *Clin Transpl* 2006:29-39
- 63 McPartland, K.J., Pomposelli, J.J. Update on immunosuppressive drugs used in solid-organ transplantation and their nutrition implications. *Nutr Clin Pract.* 2007;22:467-473
- 64 Geissler, E.K., Schlitt, H.J. Immunosuppression for liver transplantation. *Gut* 2009;58:452-463
- 65 Flechner, S.M., Kobashigawa, J., Klintmalm, G. Calcineurin inhibitor-sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplant* 2008;22:1-15
- 66 Barkmann, A., Nashan, B., Schmidt, H.H., Boker, K.H., Emmanouilidis, N., Rosenau, J., Bahr, M.J., Hoffmann, M.W., Manns, M.P., Klempnauer, J., Schlitt, H.J. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000;69:1886-1890
- 67 Guertin, D.A., Sabatini, D.M. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell.* 2007;12:9-22
- 68 Chinnakotla, S., Davis, G.L., Vasani, S., Kim, P., Tomiyama, K., Sanchez, E., Onaca, N., Goldstein, R., Levy, M., Klintmalm, G.B. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009;15:1834-1842
- 69 Mannon, R.B. Therapeutic management of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Rev (Orlando).* 2008;22:116-124

-
- 70 Halloran, P.F., Gourishankar, S. Principles and overview of immunosuppression. In: Norman DJ, Turka LA, eds. Primer on Transplantation. 2nd ed. Mount Laurel, NJ: Wiley-Blackwell;2001:87-98
- 71 Hale, D.A. Basic transplantation immunology. Surg Clin North Am 2006;86:1103-1125
- 72 Soulillou, J.P., Cantarovich, D., Le Mauff, B., Giral, M., Robillard, N., Hourmant, M., Hirn, M., Jacques, Y. Randomized controlled trial of a monoclonal antibody against the interleukin-2 receptor (33B3.1) as compared with rabbit antithymocyte globulin for prophylaxis against rejection of renal allografts. N Engl J Med 1990;322:1175-1182
- 73 Perry, I., Neuberger, J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. Clin Exp Immunol 2005;139:2-10
- 74 Meier-Kriesche, H.U., Li, S., Gruessner, R.W., Fung, J.J., Bustami, R.T., Barr, M.L., Leichtman, A.B. Immunosuppression: evolution in practice and trends, 1994-2004. Am J Transplant 2006;6:1111-1131
- 75 Fisher, N.C., Nightingale, P.G., Gunson, B.K., Lipkin, G.W., Neuberger, J.M. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. Transplantation. 1998;66:59-66
- 76 Taylor, A.L., Watson, C.J., Bradley, J.A. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005;56:23-46
- 77 Lin, S., Cosgrove, C.J. Perioperative management of immunosuppression. Surg Clin North Am 2006;86:1167-1183, vi
- 78 Ortega-Domene, P., Jiménez, C., Meneu, J.C., Manrique, A., Gómez, R., Abradelo, M., García, I., Moreno-González, E. Tratamiento quirúrgico del úlcus

-
- gastroduodenal, en E. Moreno González (dir.), Actualización en cirugía del aparato digestivo Madrid Jarpyo 2004, vol. XI pp. 579-583
- 79 Henry, S.D., Metselaar, H.J., Van Dijck, J., Tilanus, H.W., Van Der Laan, L.J. Impact of steroids on hepatitis C virus replication in vivo and in vitro. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1110:439-447
- 80 Berenguer, M., Aguilera, V., Prieto, M., San Juan, F., Rayón, J.M., Benlloch, S., Berenguer, J. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006;44:717-722
- 81 Vivarelli, M., Burra, P., La Barba, G., Canova, D., Senzolo, M., Cucchetti, A., D'Errico, A., Guido, M., Merenda, R., Neri, D., Zanello, M., Giannini, F.M., Grazi, G.L., Cillo, U., Pinna, A.D. Influence of steroids on HCV recurrence after liver transplantation: a prospective study. *J Hepatol* 2007;47:793-798
- 82 Segev, D.L., Sozio, S.M., Shin, E.J., Nazarian, S.M., Nathan, H., Thuluvath, P.J., Montgomery, R.A., Cameron, A.M., Maley, W.R. Steroid avoidance in liver transplantation: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Liver Transpl* 2008;14:512-525
- 83 Klintmalm, G.B., Washburn, W.K., Rudich, S.M., Heffron, T.G., Teperman, L.W., Fasola, C., Eckhoff, D.E., Netto, G.J., Katz, E. Corticosteroid-free immunosuppression with daclizumab in HCV(+) liver transplant recipients: 1-year interim results of the HCV-3 study. *Liver Transpl* 2007;13:1521-1531
- 84 Figueras, J., Prieto, M., Bernardos, A., Rimola, A., Suárez, F., de Urbina, J.O., Cuervas-Mons, V., Mata Mde, L. Daclizumab induction and maintenance steroid-free immunosuppression with mycophenolate mofetil and tacrolimus to prevent acute rejection of hepatic allografts. *Transpl Int* 2006;19:641-648

-
- 85 Lladó, L., Fabregat, J., Castellote, J., Ramos, E., Xiol, X., Torras, J., Serrano, T., Baliellas, C., Figueras, J., Garcia-Gil, A., Rafecas, A.; THOSIN Study Group. Impact of immunosuppression without steroids on rejection and hepatitis C virus evolution after liver transplantation: results of a prospective randomized study. *Liver Transpl* 2008;14:1752-1760
- 86 Sgourakis, G., Radtke, A., Fouzas, I., Mylona, S., Goumas, K., Gockel, I., Lang, H., Karaliotas, C. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int* 2009;22:892-905
- 87 Gaglio, P.J., Brown, R.S. Overview of medical care of the liver transplant recipient. Up to date 2009
- 88 Haddad, E.M., McAlister, V.C., Renouf, E., Malthaner, R., Kjaer, M.S., Gluud, L.L. Cyclosporin versus tacrolimus for liver transplanted patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005161
- 89 Ramasubbu, K., Mullick, T., Koo, A., Hussein, M., Henderson, J.M., Mullen, K.D., Avery, R.K. Thrombotic microangiopathy and cytomegalovirus in liver transplant recipients: a case-based review. *Transpl Infect Dis* 2003;5:98-103
- 90 Frühauf, N.R., Koeppen Dagger, S., Saner, F.H., Egelhof Dagger, T., Stavrou, G., Nadalin, S., Broelsch CE. Late onset of tacrolimus-related posterior leukoencephalopathy after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:983-985
- 91 Senzolo, M., Ferronato, C., Burra, P. Neurologic complications after solid organ transplantation. *Transpl Int* 2009;22:269-278

-
- 92 Eidelman, B.H., Abu-Elmagd, K., Wilson, J., Fung, J.J., Alessiani, M., Jain, A., Takaya, S., Todo, S.N., Tzakis, A., Van Thiel, D. Neurologic complications of FK 506. *Transplant Proc* 1991;93:3175-3178
- 93 Stein, D.P., Lederman, R.J., Vogt, D.P., Carey, W.D., Broughan, T.A. Neurological complications following liver transplantation. *Ann Neurol*. 1992;31(6):644-649
- 94 Serkova, N.J., Christians, U., Benet, L.Z. Biochemical mechanisms of cyclosporine neurotoxicity. *Mol Interv*. 2004;4(2):97-107
- 95 Saner, F.H., Nadalin, S., Radtke, A., Sotiropoulos, G.C., Kaiser, G.M., Paul, A. Liver transplantation and neurological side effects. *Metab Brain Dis* 2009;24:183-187
- 96 Holt, C.D., Ingle, G., Sievers, T.M. Inhibitors of calcineurin. *J Pharm Pract*. 2003;16:414-433
- 97 Hojo, M., Morimoto, T., Maluccio, M., Asano, T., Morimoto, K., Lagman, M., Shimbo, T., Suthanthiran, M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature* 1999;397:530-534
- 98 Boubenider, S., Hiesse, C., Goupy, C., Kriaa, F., Marchand, S., Charpentier, B. Incidence and consequences of post-transplantation lymphoproliferative disorders. *J Nephrol* 1997;10:136-145
- 99 Mucha, K., Foronczewicz, B., Niemczyk, K., Ziarkiewicz-Wróblewska, B., Stanisawek-Sut, O., Zieniewicz, K., Krawczyk, M., Paczek, L. Tonsil enlargement after liver transplantation in adults-reason enough for tonsillectomy? Two cases of tonsillar posttransplantation lymphoproliferative disease. *Liver Transpl* 2007;13:918-923

-
- 100 Opelz, G., Döhler, B. Lymphomas after solid organ transplantation: a collaborative transplant study report. *Am J Transplant* 2004;4:222-230
- 101 Firpi, R.J., Zhu, H., Morelli, G., Abdelmalek, M.F., Soldevila-Pico, C., Machicao, V.I., Cabrera, R., Reed, A.I., Liu, C., Nelson, D.R. Cyclosporine suppresses hepatitis C virus in vitro and increases the chance of a sustained virological response after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:51-57
- 102 Watashi, K., Hijikata, M., Hosaka, M., Yamaji, M., Shimotohno, K.. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003;38:1282-1288
- 103 Henry, S.D., Metselaar, H.J., Lonsdale, R.C., Kok, A., Haagsmans, B.L., Tilanus, H.W., van der Laan, L.J. Mycophenolic acid inhibits hepatitis C virus replication and acts in synergy with cyclosporin A and interferon-alpha. *Gastroenterology*. 2006;131:1452-1462
- 104 Berenguer, M., Royuela, A., Zamora, J. Immunosuppression with calcineurin inhibitors with respect to the outcome of HCV recurrence after liver transplantation: results of a meta-analysis. *Liver Transpl* 2007;13:21-29
- 105 Allison, A.C., Eugui, E.M. Purine metabolism and immunosuppressive effects of mycophenolate mofetil (MMF). *Clin Transplant* 1996;10:77-84
- 106 Sollinger, H.W. Mycophenolates in transplantation. *Clin Transplant* 2004;18:485-492
- 107 Grinyó, J.M., Cruzado, J.M. Mycophenolate mofetil and calcineurin-inhibitor reduction: recent progress. *Am J Transplant* 2009;9:2447-2452
- 108 Denton, M.D., Magee, C.C., Sayegh, M.H. Immunosuppressive strategies in transplantation. *The Lancet* 1999; Vol. 353. March 27. Disponible en:

<http://www.slideshare.net/many87/immunosuppressive-strategies-in-transplantation>

- 109 Allison, A.C., Eugui, E.M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology* 2000;47:85-118
- 110 Fischer, L., Sterneck, M., Gahlemann, C.G., Malago, M., Rogiers, X., Broelsch, C.E. A prospective study comparing safety and efficacy of mycophenolate mofetil versus azathioprine in primary liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:2125-2127
- 111 Bahra, M., Neumann, U.P., Harren, M., Jacob, D., Langrehr, J.M., Berg, T., Neuhaus, R., Neuhaus, P. Significance of mycophenolate mofetil treatment in patients with HCV reinfection after liver transplantation: impact on clinical course and histologic damage. *Transplant Proc* 2002;34:2934-2935
- 112 Ando, K., Hiroishi, K., Kaneko, T., Moriyama, T., Mut,o Y., Kayagaki, N., Yagita, H., Okumura, K., Imawari, M. Perforin, Fas/Fas ligand, and TNF- α pathways as specific and bystander killing mechanisms of hepatitis C virus-specific human CTL. *J Immunol.* 1997;158:5283-5291
- 113 Platz, K.P., Mueller, A.R., Willimski, C., Mansoorian, B., Berg, T., Neuhaus, R., Hopf, U., Radke, C., Neuhaus, P. Indication for mycophenolate mofetil therapy in hepatitis C patients undergoing liver transplantation. *Transplant Proc* 1998;30:2232-2233
- 114 Kornberg, A., Küpper, B., Tannapfel, A., Hommann, M., Scheele, J. Impact of mycophenolate mofetil versus azathioprine on early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Int Immunopharmacol.* 2005;5:107-115

-
- 115 Fasola, C.G., Heffron, T.G., Sher, L., et al. Multicenter randomized hepatitis C (HCV) three trial post liver transplantation (OLT): a one-year follow up report [abstract]. *Am J Transplant.* 2005;5(suppl 11):276
- 116 Bestard, O., Cruzado, J.M., Grinyó, J.M. Calcineurin-inhibitor-sparing immunosuppressive protocols. *Transplant Proc.* 2005;37:3729-3732
- 117 Mele, T.S., Halloran, P.F. The use of mycophenolate mofetil in transplant recipients. *Immunopharmacology.* 2000;47:215-245
- 118 Ko, H.H., Greanya, E., Lee, T.K., Steinbrecher, U.P., Erb, S.R., Yoshida, E.M.. Mycophenolate mofetil in liver transplant patients with calcineurin-inhibitor-induced renal impairment. *Ann Hepatol.* 2008;7:376-380
- 119 Boucher, A., Lord, H., Collette, S., Morin, M., Dandavino, R. Cytomegalovirus infection in kidney transplant recipients: evolution of approach through three eras. *Transplant Proc* 2006;38:3506-3508
- 120 Jorge, S., Guerra, J., Santana, A., Mil-Homens, C., Prata M.M. Mycophenolate mofetil: ten years' experience of a renal transplant unit. *Transplant Proc* 2008;40:700-704
- 121 Sarmiento, J.M., Dockrell, D.H., Schwab, T.R., Munn, S.R., Paya, C.V. Mycophenolate mofetil increases cytomegalovirus invasive organ disease in renal transplant patients. *Clin Transplant.* 2000;14:136-138
- 122 Smak Gregoor, P.J., van Gelder, T., van Riemsdijk-van Overbeeke, I.C., Vossen, A.C., Ijzermans, J.N., Weimar, W. Unusual presentation of herpes virus infections in renal transplant recipients exposed to high mycophenolic acid plasma concentrations. *Transpl Infect Dis* 2003;5:79-83

-
- 123 Herrero, J.I., Quiroga, J., Sangro, B., Pardo, F., Rotellar, F., Alvarez-Cienfuegos, J., Prieto, J. Herpes zoster after liver transplantation: incidence, risk factors, and complications. *Liver Transpl.* 2004;10:1140-1143
- 124 Neff, R.T., Hurst, F.P., Falta, E.M., Bohlen, E.M., Lentine, K.L., Dharnidharka, V.R., Agodoa, L.Y., Jindal, R.M., Yuan, C.M., Abbott, K.C. Progressive multifocal leukoencephalopathy and use of mycophenolate mofetil after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:1474-1478
- 125 Mita, M.M., Mita, A., Rowinsky, E.K. The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biol Ther* 2003;2(4 suppl 1):S169-S177
- 126 Kahan, B.D., Camardo, J.S. Rapamycin: clinical results and future opportunities. *Transplantation* 2001;72:1181-1193
- 127 Grim, S.A., Slover, C.M., Sankary, H., Oberholzer, J., Benedetti, E., Clark, N.M. Risk factors for wound healing complications in sirolimus-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:3520-3523
- 128 Zimmerman, M.A., Trotter, J.F., Wachs, M., Bak, T., Campsen, J., Skibba, A., Kam, I. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008;14:633-638
- 129 Campsen, J., Zimmerman, M.A., Trotter, J.F., Wachs, M., Bak, T., Mandell, S., Kam, I. Sirolimus and liver transplantation: clinical implications for hepatocellular carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:1275-1282
- 130 Guba, M., von Breitenbuch, P., Steinbauer, M., Koehl, G., Flegel, S., Hornung, M., Bruns, C.J., Zuelke, C., Farkas, S., Anthuber, M., Jauch, K.W., Geissler, E.K. Rapamycin inhibits primary and metastatic tumor growth by

-
- antiangiogenesis: involvement of vascular endothelial growth factor. *Nat Med* 2002;8:128-135
- 131 Kneteman, N.M., Oberholzer, J., Al Saghier, M., Meeberg, G.A., Blitz, M., Ma, M.M., Wong, W.W., Gutfreund, K., Mason, A.L., Jewell, L.D., Shapiro, A.M., Bain, V.G., Bigam, D.L. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004;10:1301-1311
- 132 Zhou, J., Fan, J., Wang, Z., Wu, Z.Q., Qiu, S.J., Huang, X.W., Yu, Y., Sun, J., Xiao, Y.S., He, Y.F., Wang, Y.Q., Tang, Z.Y. Conversion to sirolimus immunosuppression in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: report of an initial experience. *World J Gastroenterol* 2006;12:3114-3118
- 133 McAlister, V.C., Peltekian, K.M., Malatjalian, D.A., Colohan, S., MacDonald, S., Bitter-Suermann, H., MacDonald, A.S. Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus. *Liver Transpl* 2001;7:701-718
- 134 Pridöhl, O., Heinemann, K., Hartwig, T., Witzigmann, H., Lamesch, P., Fangmann, J., Berr, F., Hauss, J., Kohlhaw, K. Low-dose immunosuppression with FK 506 and sirolimus after liver transplantation: 1-year results. *Transplant Proc* 2001;33:3229-3231
- 135 Trotter, J.F. Sirolimus in liver transplantation *Transplant Proc* 2003;35(3 suppl):193S-200S
- 136 Haydar, A.A., Denton, M., West, A., Rees, J., Goldsmith, D.J. Sirolimus-induced pneumonitis: three cases and a review of the literature. *Am J Transplant* 2004;4:137-139

-
- 137 Mehrabi, A., Fonouni, H., Wente, M., Sadeghi, M., Eisenbach, C., Enck, J., Schmied, B.M., Libicher, M., Zeier, M., Weitz, J., Büchler, M.W., Schmidt, J. Wound complications following kidney and liver transplantation Clin Transplant. 2006;20(suppl 17):97-110
- 138 2003 Annual Report of the U.S. Organ Procurement and Transplantation Network and the Scientific Registry of Transplant Recipients: Transplant Data 1993-2002. Department of Health and Human Services, Health Resources and Services Administration, Healthcare Systems Bureau, Division of Transplantation, Rockville, MD; United Network for Organ Sharing, Richmond, VA; University Renal Research and Education Association, Ann Arbor, MI
- 139 Taniguchi, Y., Frickhofen, N., Raghavachar, A., Digel, W., Heimpel, H. Antilymphocyte immunoglobulins stimulate peripheral blood lymphocytes to proliferate and release lymphokines. Eur J Haematol 1990;44:244-251
- 140 Oettinger, C.W., D'Souza, M., Milton, G.V. In vitro comparison of cytokine release from antithymocyte serum and OKT3. Inhibition with soluble and microencapsulated neutralizing antibodies. Transplantation 1996;62:1690-1693
- 141 Guttman, R.D., Caudrelier, P., Alberici, G., Touraine, J.L. Pharmacokinetics, foreign protein immune response, cytokine release, and lymphocyte subsets in patients receiving thymoglobuline and immunosuppression. Transplant Proc 1997;29(7A):24S-26S
- 142 Buchler, M., Hurault de Ligny, B., Madec, C., Lebranchu, Y.; French. Thymoglobuline Pharmacovigilance Study Group. Induction therapy by anti-thymocyte globulin (rabbit) in renal transplantation: a 1-yr follow-up of safety and efficacy. Clin Transplant 2003;17:539-545

-
- 143 Ducloux, D., Kazory, A., Challier, B., Coutet, J., Bresson-Vautrin, C., Motte, G., Thalamy, B., Rebibou, J.M., Chalopin, J.M. Long-term toxicity of antithymocyte globulin induction may vary with choice of agent: a single-center retrospective study. *Transplantation* 2004;77:1029-1033
- 144 Hong, J.C., Kahan, B.D. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past, present, and future. *Semin Nephrol* 2000;20:108-125
- 145 Wilde, M.I., Goa, K.L. Muromonab CD3: a reappraisal of its pharmacology and use as prophylaxis of solid organ transplant rejection. *Drugs* 1996;51:865-894
- 146 Vallhonrat, H., Williams, W.W., Cosimi, A.B., Tolkoff-Rubin, N., Ginns, L.C., Wain, J.C., Preffer, F., Olszak, I., Wee, S., Delmonico, F.L., Pascual, M. In vivo generation of C4d, Bb, iC3b, and SC5b-9 after OKT3 administration in kidney and lung transplant recipients. *Transplantation* 1999;67:253-258
- 147 Caillat-Zucman, S., Blumenfeld, N., Legendre, C., Noel, L.H., Bach, J.F., Kreis, H., Chatenoud, L. The OKT3 immunosuppressive effect. In situ antigenic modulation of human graft-infiltrating T cells. *Transplantation* 1990;49:156-160
- 148 Colonna, J.O. 2nd, Goldstein, .L.I., Brems, J.J., Vargas, J.H., Brill, J.E., Berquist, W.J., Hiatt, J.R., Busuttil, R.W. A prospective study on the use of monoclonal anti-T3-cell antibody (OKT3) to treat steroid-resistant liver transplant rejection. *Arch Surg* 1987;122:1120-1123
- 149 Rosen, H.R., Shackleton, C.R., Higa. L., Gralnek, I.M., Farmer, D.A., McDiarmid, S.V., Holt, C., Lewin, K.J., Busuttil, R.W., Martin, P. Use of OKT3 is associated with early and severe recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1453-1457
- 150 Everson, G.T. Impact of immunosuppressive therapy on recurrence of hepatitis C. *Liver Transpl* 2002;8(10 suppl 1):S19-S27

-
- 151 Swinnen, L.J., Costanzo-Nordin, M.R., Fisher, S.G., O'Sullivan, E.J., Johnson, M.R., Heroux, A.L., Dizikes, G.J., Pifarre, R., Fisher, R.I. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 1990;323:1723-1728
- 152 Birkeland, S.A., Hamilton-Dutoit, S. Is posttransplant lymphoproliferative disorder (PTLD) caused by any specific immunosuppressive drug or by the transplantation per se? *Transplantation* 2003;76:984-988
- 153 Magliocca, J.F., Knechtle, S.J. The evolving role of alemtuzumab (Campath-1H) for immunosuppressive therapy in organ transplantation. *Transpl Int* 2006;19:705-714
- 154 Tzakis, A.G., Tryphonopoulos, P., Kato, T., Nishida, S., Levi, D.M., Madariaga, J.R., Gaynor, J.J. De Faria, W., Regev, A., Esquenazi, V., Weppler, D., Ruiz, P., Miller, J. Preliminary experience with alemtuzumab (Campath-1H) and low-dose tacrolimus immunosuppression in adult liver transplantation. *Transplantation* 2004;77:1209-1214
- 155 Koch M, Niemeyer G, Patel I, Light S, Nashan B. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and immunodynamics of daclizumab in a two-dose regimen in liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73(10): 1640–6.
- 156 Ryan EA, Lakey JR, Paty BW, et al. Successful islet transplantation: Continued insulin reserve provides long-term glycemic control. *Diabetes* 2002; 51: 2148–57.
- 157 Washburn K, Speeg KV, Esterl R, et al. Steroid elimination 24 hours after liver transplantation using daclizumab, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2001; 72(10): 1675–9.

-
- 158 Boillot O, Mayer DA, Boudjema K, et al. Corticosteroid-free immunosuppression with tacrolimus following induction with daclizumab: A large randomized clinical study. *Liver Transpl* 2005; 11(1): 61–7.
- 159 Yoshida EM, Moratta PJ, Greig PD, et al. Evaluation of renal function in liver transplant recipients receiving daclizumab (Zenapax), mycophenolate mofetil, and a delayed, low-dose tacrolimus regimen vs. a standard-dose tacrolimus and mycophenolate mofetil regimen: A multicenter randomized clinical trial. *Liver Transpl* 2005; 11(9): 1064–72.
- 160 Amlot PL, Rawlings E, Fernando ON, et al. Prolonged action of a chimeric interleukin-2 receptor (CD25) monoclonal antibody used in cadaveric renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60(7): 748–56.
- 161 Knechtle SJ, Pirsch JD, Fechner J, et al. Campath-1H induction plus rapamycin monotherapy for renal transplantation: Results of a pilot study. *Am J Transpl* 2003; 3(6): 722–30.
- 162 Kovarik J, Breidenbach T, Gerbeau C, Korn A, Schmidt AG, Hashan B. Disposition and immunodynamics of basiliximab in liver allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64(1): 66–72.
- 163 Neuhaus P, Clavien P-A, Kittur D, et al. Improved treatment response with basiliximab immunoprophylaxis after liver transplantation: Results from a doubleblind randomized placebo-controlled trial. *Liver Transpl* 2002; 8(2):132–42.
- 164 De Gottardi, A., Morard, I., Dumortier, J., Majno, P., Mentha, G., Giostra, E. [Management of patients after liver transplantation]. [Article in French]. *Rev Med Suisse* 2006 Sep 6;2(77):1952-4, 1957-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17007450>

-
- 165 Venkataramanan, R., Koneru, B., Wang, C.C., Burckart, G.J., Cariti, S.N., Starzl, T.E. Cyclosporine and its metabolites in mother and baby. *Transplantation* 1988; 46: 468-469.
- 166 Ville, Y., Fernandez, H., Samuel, D., Bismuth, H., Frydman, R. [Pregnancy after hepatic transplantation. 17 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1992;21: 691-696. French.
- 167 Jain, A., Venkataramanan, R., Lever, J., Warty, V., Fung, J., Todo, S., Starzl, T. FK506 and pregnancy in liver transplant patients. *Transplantation* 1993; 56: 1588-1189.
- 168 Armenti, V.T., Moritz, M.J., Davison, J.M. Pregnancy in female pediatric solid organ transplant recipients. *Pediatr Clin North Am* 2003;50: 1543-1560, xi. Review.
- 169 Penn, I., Makowski, E., Droegemueller, W., Halgrimson, C.G., Starzl, T.E. Parenthood in renal homograft recipients *JAMA* 1971;216:1755.
- 170 Bumgardner, G.L., Matas, A.J. Transplantation and pregnancy. *Transplant Rev* 1992;6:139
- 171 Lubchenco, L.O., Hansman, C., Boyd, E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. *Pediatrics* 1966;37:403.
- 172 O'Grady, J.G., Burroughs, A., Hardy, P., Elbourne, D., Truesdale, A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TCM randomized controlled trial *Lancet* 2002;360:1119-25.
- 173 Sifontis, N.M., Cosci, L.A., Constantinescu, S., Lavelanet, A.F., Moritz, M.J., Armenti, V.T. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with

-
- exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006;82: 1698-1702
- 174 Roos, S., Jansson, N., Palmberg, I., Säljö, Powellm, T., Jansson, T. Mammalian target of rapamycin in the human placenta regulates transport and is down-regulated in restricted fetal growth. *J Physiol* 2007;582:449-59. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2075295/?tool=pubmed>
- 175 Heneghan, M.A. Pregnancy and the liver. In: HowdlePD, ed. *Comprehensive Clinical Hepatology*. 1st ed. London: Mosby 2000;3:1-3.1
- 176 Rannister, P., Hardley, T., Chapman, C., Losowsky, M.S. Hypogonadism in chronic liver disease: impaired release of luteinising hormone. *Br Med J* 1986;293:1191-3.
- 177 Cundy, T.F., O'Grady, J.G., Williams, R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation *Gut* 1990; 31: 337-338.
- 178 Riely, C.A. Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7(suppl): S74-S76. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jlts.2001.28644/pdf>. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jlts.2001.28644/abstract;jsessionid=356A89690D66C17989066B56F671D0B9.d03t02>
- 179 Brown, K.A., Lucey, M.R. Liver transplantation restores female reproductive endocrine function. *Hepatology* 1991; 13: 1255-1257.
- 180 Nicolás Pérez, D., Ortiz Bellver, V., Pastor Plasencia, M.A., Berenguer Haym, M., Ponce García, J. Enfermedades hepáticas y gestación. *An. Med. Interna (Madrid)* [revista en la Internet]. 2001 Oct [citado 2011 Jul 26] ; 18(10): 51-59. Disponible en: Disponible en:

-
- http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001001000010&lng=es. doi: 10.4321/S0212-71992001001000010
- 181 Revaux, A., Bernuau, J., Ceccaldi, P.F., Luton, D., Ducarme, G. [Liver transplantation and pregnancy]. [Article in French]. *Presse Med.* 2010 Nov;39(11):1143-9. Epub 2010 Jun 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20965116>
- 182 Casele, H.L., Laifer, S.A. Association of pregnancy complications and choice of immunosuppressant in liver transplant patients. *Transplantation* 1998;65: 581-583.
- 183 Laifer, S.A., Darby, M.J., Scatlebury, V.P., Harger, J.H., Caritis, S.N. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1990;76:1083-8.
- 184 Molmenti, E.P., Jain A.B., Marino N., Rishi N.K., Dvorchik I., Marsh, J.W. Liver transplantation and pregnancy. *Clin Liver Dis* 1999;3:163-74.
- 185 Penn, I., Makowski, E.L., Harris, P. Parenthood following renal and hepatic transplantation. *Transplantation* 1980;30:397-400.
- 186 Textor, S.C., Taler, S.J., Canzanello, V.J., Schwartz, L., Augustine, J.E. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2000; 6: 521-530. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1053/jlts.2000.9737/pdf>
- 187 Gardiner, S.M., March, J.E., Kemp, P.A., Fallgren, B., Bennett, T. Regional haemodynamic effects of cyclosporine A, tacrolimus and sirolimus in conscious rats. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 634-643. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/sj.bjp.0705659/full>
- 188 Araki, M., Flechner, S.M., Ismail, H.R., Flechner, L.M., Zhou, L., Derweesh, I.H., Goldfarb, D., Modlin, C., Novick, A.C., Faiman, C. Posttransplant diabetes

-
- mellitus in kidney transplant recipients receiving calcineurin or mTOR inhibitor drugs. *Transplantation* 2006; 81: 335-341.
- 189 Maheshwari, A., Mishra, R., Thuluvath, P.J. Post-liver-transplant anemia: etiology and management. *Liver Transpl* 2004; 10: 165-173. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20031/full>
- 190 Duley, L., Henderson-Smart, D., Kinight, M., King, J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. *Br Med J* 2001;322: 329-33.
- 191 Dei Malatesta, M.F., Rossi, M., Rocca B., Lappelli, M., Giorno, M.P., Berloco, P., Cortesini, R. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol* 2006;15:297-302.
- 192 Cannesson, A., Boleslawski, E., Declerck, N., Mathurin, P., Pruvot, F.R., Dharancy, S. [Daily life, pregnancy, and quality of life after liver transplantation]. [Article in French]. *Presse Med* 2009 Sep;38(9):1319-24. Epub 2009 Jul 7.
- 193 Poole, J.H. Liver transplant and pregnancy. *J Perinat Neonatal Nurs* 1998 Mar;11(4):25-34.
- 194 Johnson, K., Posner, S.F., Biermann, J., Cordero, J.F., Atrash, H.K., Parker, C.S., Boulet, S., Curtis, M.G. CDC/ATSDR Preconception Care Work Group; Select Panel on Preconception Care. Recommendations to improve preconception health and health care-United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Rep* 2006;55: 1-23.

-
- 195 Rayes, N., Neuhaus, R., David, M., Steinmuller, T., Bechstein, W.O., Neuhaus, P. Pregnancies following liver transplantation-how safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998;12: 396-400.
- 196 Armenti, V.T., Moritz, M.J., Davison, J.M. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression: effects and outcomes. *Drug Saf* 1998;19: 219-232.
- 197 Regan, L., Rai, R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2000;14:839-854.
- 198 Surti, B., Tan, J., Saab, S. Pregnancy and liver transplantation. *Liver Int* 2008 Nov;29(9):1200-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18822076>; Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2008.01871.x/full>
- 199 Casele, H.L., Laifer, S.A. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol.* 1998;22:149-55.
- 200 Galli, M., Luciani, D., Bertolini, G., Barbui, T. Lupus anticoagulants are stronger risk factors for thrombosis than anticardiolipin antibodies in the antiphospholipid syndrome: a systematic review of the literature. *Blood.* 2003;102:1827-32. Disponible en: <http://bloodjournal.hematologylibrary.org/content/101/5/1827.long>
- 201 Gómez Arriaga, P., Villar-Ruiz, O., Barbero-Casado, P., Camaño-Gutierrez, I., Vallejo-Pérez, P., Montañez-Quero, D. Embarazo tras trasplante hepático ortotópico: nuestra experiencia en los últimos 10 años. Póster. 30 Congreso SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). Barcelona 2009. 15-19 de junio de 2009. Disponible en: Disponible en: http://www.sego.es/content/microsites/30sego/aceptacion_poster/975.html

-
- 202 Knopp, R.H., Bergelin, R.O., Wahl, P.W., Walden, C.E., Chapman, M.B. Clinical chemistry alterations in pregnancy and oral contraceptive use. *Obstet Gynecol* 1985;66:682-690
- 203 Wright, J.D., Sadovsky, Y. Chapter 19. Liver Diseases in Pregnancy. In Gronowski AM, ed. *Current Clinical Pathology: Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy*. Totowa, NJ: Humana Press, 2004. pp. 423-437. pp. 401-422
- 204 Bacq, Y., Zarka, O., Bréchet, J.F., Mariotte, N., Vol, S., Tichet, J., Weill, J. Liver function tests in normal pregnancy: a prospective study of 103 pregnant women and 103 matched controls. *Hepatology* 1996;23:1030-1034
- 205 Girling, J.C., Dow, E., Smith, J.H. Liver function tests in pre-eclampsia: importance of comparison with a reference range derived for normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:246-250
- 206 Carter, J. Liver function in normal pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:296-302
- 207 Riely, C.A. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7:47-54
- 208 Riely, C.A. Liver disease in the pregnant patient. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1728-1732
- 209 McDonald, J.A. Cholestasis of pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:515-518
- 210 Chopra, S., Griffin, P.H. Laboratory tests and diagnostic procedures in evaluation of liver disease. *Am J Med* 1985;79:221-230
- 211 Fishman, W.H. Perspectives on alkaline phosphatase isoenzymes. *Am J Med* 1974;56:617-650

-
- 212 Wetstone, H.J., LaMotta, R.V., Middlebrook, L., Tennant, R., White, B.V. Studies of cholinesterase activity.IV. Liver function in pregnancy: values of certain standard liver function tests in normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1958;76:480-490
- 213 Seitanidis, B., Moss, D.W. Serum alkaline phosphatase and 5'-nucleotidase levels during normal pregnancy. *Clin Chim Acta* 1969; 25:183-184
- 214 Adeniyi, F.A., Olatunbosun, D.A. Origins and significance of the increased plasma alkaline phosphatase during normal pregnancy and pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:857-862
- 215 McNair, R.D., Jaynes, R.V. Alterations in liver function during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1960;80:500-505
- 216 Ravel, R. *Clinical laboratory medicine: clinical application of laboratory data.* St. Louis: Mosby 1995;pp. 1-688
- 217 Valenzuela, G.J., Munson, L.A., Tarbaux, N.M., Farley, J.R. Time-dependent changes in bone, placental, intestinal, and hepatic alkaline phosphatase activities in serum during human pregnancy. *Clin Chem* 1987;33:1801-1806
- 218 Rodin, A., Duncan, A., Quartero, H.W., Pistofidis, G., Mashiter, G., Whitaker, K., Crook, D., Stevenson, J.C., Chapman, M.G., Fogelman, I. Serum concentrations of alkaline phosphatase isoenzymes and osteocalcin in normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:1123-1127
- 219 Walker, F.B. 4th, Hoblit, D.L., Cunningham, F.G., Combes, B. 1974. Gamma glutamyl transpeptidase in normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974;43:745-749
- 220 Jansen, P.L.M., Muller, M. The molecular genetics of familial intrahepatic cholestasis 2000;47 : 1-5

-
- 221 Rosalki, S.B., McIntyre, N. Biochemical investigations in the management of liver disease. Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd ed. New York; Oxford university press 1999;503-521
- 222 Gronowski, A.M. Appendix. Published Reference Intervals During Pregnancy, In Gronowski AM, ed. Current Clinical Pathology: Handbook of Clinical Laboratory Testing During Pregnancy. Totowa, NJ: Humana Press, 2004;pp. 423-437
- 223 van Buul, E.J.A., Steegers, E.A.P., Jongsma, H.W., Eskes, T.K.A.B., Thomas, C.M.G., Hein, P.R. Haematological and biochemical profile of uncomplicated pregnancy in nulliparous women: a longitudinal study. Netherland J Med 1995;46:73-85
- 224 Benzie, R.J., Doran, T.A., Harkins, J.L., Owen, V.M., Porter, C.J. Composition of the amniotic fluid and maternal serum in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1974;119:798-810
- 225 Ardawi, M.S.M., Nasrat, H.A.N., BA'Aqueel, H.S. Calcium-regulating hormones and parathyroid hormonerelated peptide in normal human pregnancy and postpartum: a longitudinal study. Eur J Endocrinol 1997;137:402-409
- 226 Moniz, C.F., Nicholaides, K.H., Bamforth, F.J., Rodeck, C.H. Normal reference ranges for biochemical substances relating to renal, hepatic, and bone function in fetal and maternal plasma throughout pregnancy. J Clin Path 1985;38:468-472
- 227 Kametas, N., McAuliffe, F., Krampl, E., Sherwood, R., Nicolaides, K.H. Maternal electrolyte and liver function changes during pregnancy at high altitude. Clin Chim Acta 2003;238:21-29
- 228 Berg, B., Petersohn, L., Helm, G., Tryding, N. Reference values for serum components in pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1984;63:583-586

-
- 229 Lind, T., Billewicz, W.Z., Cheyne, G.A. Composition of amniotic fluid and maternal blood through pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonw* 1971;78:505-512
- 230 Pitkin, R.M., Witte, D.L. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA* 1979;242:2692-2698
- 231 Pitkin, R.M., Witte, D.L. Platelet and leukocyte counts in pregnancy. *JAMA* 1979;242:2692-2698
- 232 Henry, O.A., Gregory, K.D., Hobel, C.J., Platt, L.D. Using ICD-9 codes to identify indications for primary and repeat cesarean sections: agreement with clinical records. *Am J Public Health* 1995; 85: 1143-1146.
- 233 Villers, M.S., Jamison, M.G., De Castro, L.M., James, A.H. Morbidity associated with sickle cell disease in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 125e1-e5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/resolve/reference/XREF?id=10.1016/j.ajog.2008.04.016>; Disponible en: [http://www.ajog.org/article/S0002-9378\(08\)00407-9/fulltext](http://www.ajog.org/article/S0002-9378(08)00407-9/fulltext)
- 234 Healthcare Cost and Utilization Project Databases, 1998-2005. Disponible en: <http://www.hcup-us.ahrq.gov/databases.jsp>. Accessed April 2011
- 235 Osborne, J.W., Costello, A.B. Sample size and subject to item ratio in principal components analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2004;9(11). In *Practical Assessment Research & Evaluation*. A peer-reviewed electronic journal. Disponible en: <http://PAREonline.net/getvn.asp?v=9&n=11>
- 236 Comfrey, A.L., & Lee, H.B. (1992). *A First Course in Factor Analysis*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates

-
- 237 Zhao N. 2009. The Minimum Sample Size in Factor Analysis. Disponible en: <http://www.encorewiki.org/display/~nzhao/The+Minimum+Sample+Size+in+Factor+Analysis>
- 238 Preacher, K. J., & MacCallum, R. C. Exploratory Factor Analysis in Behavior Genetics Research: Factor Recovery with Small Sample Sizes. *Behavior Genetics* 2002;32, 153-161
- 239 Costello, A.B., & Osborne, J.W. Best practices in exploratory factor analysis: Four recommendations for getting the most from your analysis. *Practical Assessment, Research & Evaluation* 2005;10(7), 1-9.
- 240 Costa, M.L., Surita, F.G., Passini, R. Jr, Cecatti, J.G., Boin, I.F. Pregnancy outcome in female liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2011 May;43(4):1337-9.
- 241 Armenti, V.T., Radomski, J.S., Moritz, M.J., Gaughan, W.J., Hecker, W.P., Lavelanet, A., McGrory, C.H., Coscia, L.A. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Outcomes of Pregnancy after Transplantation. *Clinical Transplants* 2004, Cecka and Terasaki, Eds. UCLA Immunogenetics Center, Los Angeles, CA 2004; 103-114
- 242 Heneghan, M.A., Sylvestre, P.B. 2001. Cholestatic diseases of liver transplantation. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12: 133-147. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.20810/full#fn2>
- 243 NHS Maternity Statistics, England: 2003-4. Crown Copyright, 2005
- 244 Xia, M.F., Yan, H.M., Lin, H.D., Bian, H., Pan, B.S., Yao, X.Z., Li, R.K., Zeng, M.S., Gao, X. Elevation of liver enzymes within the normal limits and metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011; Jun;38(6):373-9. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05519.x.

